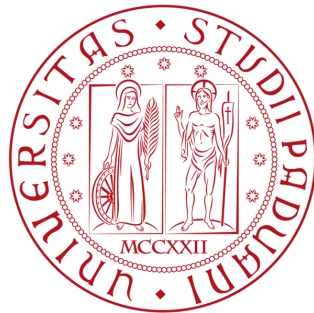


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria
dell'Informazione

Laurea Magistrale in Bioingegneria



MODELLI STOCASTICI DELLA REGOLAZIONE TRASCRIZIONALE

RELATORE: Chiar.ma Prof.ssa Gianna Maria Toffolo

CORRELATORE: Ing. Alberto Corradin

LAUREANDO: Alberto Giaretta

Padova, 15 Ottobre 2012

Ai miei genitori

*Avete dedicato la vostra vita e le vostre energie a me e Mary, spero che questo lavoro, convergenza degli sforzi di questi anni, possa, almeno un po',
ricambiarvi.*

*In questi anni, senza di voi, il vostro tempo e il vostro amore non sarei mai
riuscito a raggiungere questo traguardo.*

A Mary

*Grazie per essermi stata sempre vicina con il tuo affetto e per aver colorato
ogni giorno con la tua allegria e spensieratezza.*

A Mariangela

Grazie per tutto il sostegno e l'affetto che mi ha sempre donato.

Due Parole...

Devo dire che il lavoro di tesi svolto è stato veramente appagante ed entusiasmante, pieno di novità intellettuali che mi hanno introdotto in un mondo ancora più ampio e direi anche abbastanza profondo a livello concettuale.

Volevo scrivere anche alcune righe per riassumere il lavoro di quest'anno, ... le fatiche, gli scoramenti, le emozioni e le soddisfazioni che si sono alternate per tutto il "cammino"... anche se, devo dire, la "soddisfazione" è la più corretta convergenza di tale insieme...

La citazione che di seguito riporto, seppur non volutamente cercata, riassume esattamente quello che avrei voluto scrivere ... e lo fa anche con un po' di poesia...

"... Fare ricerca ... è come cercare di farsi strada per guadagnare la vetta di una grande montagna. Si comincia dalle valli, dove la boscaglia e gli alberi sono talmente fitti che è difficile trovare la strada e perfino capire in che direzione procedere.... . Ecco però che, dopo aver coperto una certa distanza procedendo a tentoni, finalmente riuscite a intravedere una cima attraverso gli alberi: alta, innevata, svettante verso il cielo e di una bellezza assoluta... . Anche quando si sa dove si trova la montagna, è ancora difficile conquistarsi l'accesso alla sua base. Si continuano a fare giri tortuosi e a tornare sui propri passi, spesso lasciandosi prendere dallo scoramento per la mancanza di progressi. Ma se si insiste - e non ci si fa scrupolo a chiedere indicazioni - alla fine ci si ritrova a guardare in alto, verso la cima.

Ora comincia l'ascensione. Mentre si sale, gli alberi e il sottobosco diventano via via meno fitti, il che tende a rendere più facile il cammino... . D'altro canto, l'aria diventa sempre più sottile (la matematica va facendosi

più astratta) e questo rende in genere più difficile la salita. Come se non bastasse, più si sale, più diminuiscono le probabilità di incontrare una guida che possa aiutare a trovare la strada. Alla fine, si rimane soli. Ora un piede in fallo può causare una brutta caduta (un piccolo errore di segno in un'equazione potrebbe vanificare mesi di ricerche successive).

Ma se si arriva in vetta, il senso di appagamento è immenso. Nel momento in cui ci si sente inondati dalla percezione del successo, tutta la fatica dell'ascensione è dimenticata. E la vista è mozzafiato. Da qui, dalla cima della montagna, si può guardare in basso e vedere la strada da cui si è venuti, compresi tutti i passi falsi. Ci si può anche fare un'idea accettabile del territorio sottostante. Di conseguenza, quando si ritorna in valle alla ricerca del nuovo picco da conquistare, probabilmente le cose saranno un pò più semplici. Quando ci si mette in cammino per l'ascensione successiva, ci si ritrova forti di quel genere di comprensione globale che viene solo dall'aver già scalato una vetta importante e dall'aver contemplato le valli dalla sua cima. ...”

(K. Devlin)

Sommario

Capitolo 1

Viene presentata la costruzione della Master Equation e la sua contestualizzazione nell'ambito dei sistemi chimici. Vengono inoltre presentati dei risultati teorici (sviluppati nel lavoro di tesi) per quanto concerne la descrizione di potenza statistica ricavata dalla Master Equation.

Capitolo 2

Viene riportata un'introduzione alla teoria dell'equazione di Fokker-Planck nonché la sua costruzione secondo l'approccio di Adriaan Fokker.

Capitolo 3

Viene presentata un'introduzione alla teoria dell'integrale stocastico di Itô e di Stratonovich e delle equazioni differenziali stocastiche.

Capitolo 4

Viene proposto lo studio di un modello per descrivere la trascrizione del DNA e ne viene riportata la scrittura in termini di Master Equation. Vengono inoltre valutate le descrizioni analitiche di media e varianza.

Capitolo 5

Si presenta la scrittura del modello, considerato nel capitolo 4, in termini di Fokker-Planck Equation e in termini di Differential Stochastic Equation. Si valuta inoltre la densità di probabilità del sistema, la descrizione di potenza (dalla scrittura del modello in termini di Fokker-Planck), la correlazione e l'ergodicità del modello considerato.

Capitolo 6

Vengono effettuate delle simulazioni numeriche della Master Equation con l'algoritmo di Gillespie. Si confronta la descrizione di potenza, ottenuta per via analitica, con la media e la varianza ottenute per via numerica, mettendo in evidenza la dipendenza dal numero di cellule considerate. Infine, si presen-

ta il confronto tra le simulazioni numeriche ottenute dal modello in forma di Differential Stochastic Equation e quelle ottenute tramite l'algoritmo di Gillespie.

Appendice A

Si riportano i richiami essenziali della teoria dei Processi Stocastici.

Appendice B

Viene presentata una via alternativa (presente in letteratura), a quella riportata nei primi due capitoli, per costruire le teorie della Master Equation e della Fokker-Planck Equation.

Appendice C

Vengono presentati i richiami essenziali delle Reti di Petri nel contesto chimico.

Ringraziamenti

Desidero esprimere un forte ringraziamento alla Prof.ssa Gianna Maria Toffolo per l'aiuto, i consigli e il tempo dedicatemi in questo interessante e stimolante percorso di tesi.

Un sentito ringraziamento all'Ing. Alberto Corradin per avermi aiutato in questi mesi di lavoro.

Indice

Simbologia	xiii
Note	xvi
Introduzione	xvii
1 Master Equation e Sistemi Chimici	23
1.1 Introduzione	23
1.1.1 Processi di Markov	23
1.1.2 Continuità nelle traiettorie	26
1.2 Master Equation	27
1.3 Sistemi chimici e CME	30
1.3.1 Cinetica chimica: formulazione stocastica	31
1.3.2 CME per singola molecola	39
1.4 Dalla CME alla descrizione statistica di potenza	40
1.4.1 Sistemi lineari	45
1.5 Conclusioni	50
2 Equazione di <i>Fokker - Planck</i>	51
2.1 Introduzione	51
2.2 Descrizione di Potenza	56
2.3 Calcolo dei coefficienti dell'equazione di <i>Fokker-Planck</i>	60
2.4 Condizioni alla frontiera	61
2.4.1 Condizioni alla frontiera: casi significativi	64
2.4.2 Condizioni alla frontiera: caso multivariato	67
2.5 Soluzione stazionaria per <i>FPE</i>	67
2.5.1 Soluzione stazionaria <i>FPE</i> : caso multivariato	69
2.6 Metodo delle Autofunzioni	69
2.7 Cambio di variabile	71
2.8 Detailed Balance	72
2.8.1 Detailed Balance: conseguenze	73

2.9	Conclusioni	75
3	Equazioni Differenziali Stocastiche	77
3.1	Introduzione	77
3.1.1	Modello di Langevin	77
3.2	Necessità di un nuovo tipo di integrale	80
3.3	L'integrale stocastico	81
3.3.1	Un caso particolare: $I \int_{t_0}^t W(t') dW(t')$	83
3.3.2	L'integrale stocastico di Stratonovich	84
3.3.3	Principali risultati dell'integrale stocastico di Itô	85
3.4	Equazioni Differenziali Stocastiche (SDE)	88
3.4.1	Equazione differenziale stocastica secondo Stratonovich	93
3.5	Dipendenza dalla condizione iniziale e dai parametri	95
3.6	Conclusioni	96
4	CME per il modello di Trascrizione del DNA	99
4.1	Modello biochimico	99
4.2	Costanti k_0 e k_1 : significato chimico-fisico	100
4.3	CME del modello	103
4.4	Descrizione statistica di potenza	115
4.4.1	Aspettazione dello stato	116
4.4.2	Varianza di stato	124
4.5	Conclusioni	130
5	FPE e SDE del Modello	131
5.1	Rivisitazione del modello in termini continui	131
5.2	Approccio di <i>Fokker - Planck</i>	133
5.2.1	Densità di probabilità stazionaria	135
5.2.2	Descrizione di potenza dalla <i>FPE</i>	138
5.2.3	Equazione differenziale stocastica per fluttuazioni veloci	142
5.3	Conclusioni	143
6	Simulazione	145
6.1	Simulazione stocastica di Gillespie	145
6.2	Simulazione SDE	148
6.3	Simulazioni del modello di trascrizione del DNA	149
6.4	Simulazione SDE vs Gillespie	165
6.5	Conclusioni	166

A	175
A.1 Processi Stocastici	175
A.1.1 Generalità	175
A.1.2 Stazionarietà ed Ergodicità	179
A.1.3 Limiti, continuità, differenziabilità, integrabilità	184
A.2 Processo di Wiener	187
B	191
B.1 Forma differenziale dell'equazione di Chapman - Kolmogorov .	191
B.2 Chapman - Kolmogorov: casi particolari	193
B.2.1 Processi di salto (jump): Master Equation	194
B.2.2 Processi diffusivi (drift e diffusion): Equazione di Fok- ker - Planck	194
C	197
C.1 Reti di Petri	197
C.1.1 Definizioni introduttive	197
C.1.2 Reti di Petri e matrice stochiometrica	199
Bibliografia	200

Simbologia

\mathbb{N}	Insieme dei numeri naturali
\mathbb{Z}	Insieme dei numeri interi
\mathbb{R}	Insieme dei numeri reali
\mathbb{R}_e	Parte reale
\mathbb{I}_m	Parte immaginaria
i, j	Unità immaginaria
$\frac{\partial \cdot}{\partial \lambda}$	Derivata parziale lungo la direzione λ
$\partial_\lambda \cdot$	Derivata parziale lungo la direzione λ (notazione compatta)
E_j^i	Operatore di traslazione
\mathbb{E}	Aspettazione
∇	Gradiente
$\operatorname{div} F, \nabla \cdot F$	Divergenza del campo F
$\mathbb{P}[\cdot]$	Funzione probabilità (salvo diversamente indicato)
$p(\cdot)$	Densità di probabilità (salvo diversamente indicato)
Π	Indipendenza statistica
$f, \operatorname{PV} \int$	Valore Principale di Cauchy
ms-lim	Convergenza in media quadratica
st-lim	Convergenza in probabilità
$\triangleq, :=$	Nomenclatura in forma compatta di “oggetti” matematici
ODE	Equazione Differenziale Ordinaria
PDE	Equazione Differenziale alle derivate Parziali
SDE	Equazione Differenziale Stocastica
FPE	Equazione di Fokker-Planck
ME	Master Equation
CME	Chemical Master Equation
$\int G(t') dW(t')$	Integrale di Stratonovich
$\int G(t') dW(t')$	Integrale di Itô
x^*	Complesso coniugato - trasposto
$\operatorname{mis} A$	Misura dell'insieme A
χ_I	Funzione indicatrice dell'insieme I

$\stackrel{a}{=}$	Abuso di notazione
c.p.1	Con Probabilità Unitaria
\otimes	Convoluzione

Note

- Le dimostrazioni che fanno parte del lavoro sviluppato in tesi vengono marcate da un doppio asterisco.
- Alcune dimostrazioni note in bibliografia vengono comunque riportate, nei Capitoli o nella sezione Appendici, perchè ritenute importanti e/o costruttive per la comprensione degli argomenti teorici presentati.

Introduzione

La *Systems Biology* è una disciplina che mira a studiare i circuiti regolativi, a livello cellulare ed intra-cellulare, delle funzioni biologiche quali ad esempio la trascrizione del DNA, la sintesi proteica, la glicolisi, ..., identificandoli come sistemi dinamici a loro volta dominati dall'interazione dei sottosistemi che li costituiscono. La *Systems Biology* si colloca quindi in un panorama multidisciplinare, che necessita del connubio della biologia molecolare con le scienze ingegneristiche (e.g. teoria dei sistemi, teorie stocastiche, ...), al fine di proporre dei modelli matematici, atti a descrivere il funzionamento dei sistemi biologici. Questa branca di studio ha trovato intenso sviluppo in anni recenti e questo in particolare grazie alle nuove tecnologie, che permettono di effettuare misure e di indagare i sistemi cellulari a dei livelli di dettaglio impensabili negli anni passati. Di fatto, molte nuove tecnologie, necessarie per effettuare sperimentazione, sono nate non prima degli anni novanta; ne sono un esempio i *microarray*, tecnologia nata proprio agli inizi degli anni novanta (più precisamente il primo articolo che attesta il loro utilizzo risale al 1995), che permette di esaminare simultaneamente la presenza di un numero molto elevato di geni all'interno di un campione di *DNA*. Altre tecnologie sono i *sequenziatori* e la *spettrometria di massa* (nell'ambito della proteomica).

Un'altra disciplina che è andata sempre crescendo in questi anni è la *biologia sintetica* (nata attorno al 2001). Essa ha come obiettivo lo studio dei meccanismi attraverso cui le macromolecole cellulari interagiscono in modo dinamico fra loro, per generare le proprietà funzionali delle cellule viventi, allo scopo di sintetizzare circuiti genici.

Un punto di cruciale importanza, nel contesto delle problematiche modellistiche, risiede nel *finite number effect* (legato al fatto che spesso il numero di molecole in gioco è limitato) per il quale un approccio deterministico non è in grado di descrivere in modo corretto la dinamica del sistema biologico e di conseguenza è necessario optare verso approcci di modellizzazione stocastica. Si dice anche che i sistemi cellulari sono soggetti a rumore (o fluttuazione) stocastico.

Indubbiamente il caso più studiato, nell'ambito della *Systems Biology*, è relativo alle problematiche di espressione genica (come precisano *Elowitz ed Eldar, 2010*) in quanto oltre ad essere di importanza centrale in quasi tutte le funzioni cellulari, a causa del basso *copy number* (1-2 per cellula) della maggior parte dei geni, è particolarmente sensibile al rumore stocastico. Diversi modelli nell'ambito dell'espressione genica sono stati presentati al fine di spiegare gli effetti del rumore nel sistema. Alcuni studi propongono modelli della trascrizione del *DNA* (e.g., *Kepler ed Elston, 2001; Elston et al., 2008*), altri trattano gli effetti del rumore o l'identificazione dei modelli (e.g. *Scott et al., 2006; Qian et al., 2008*).

Soprattutto nell'ultimo decennio, sono nate nuove tecnologie per effettuare misure sperimentali con lo scopo di poter convalidare i modelli proposti. Proprio dalle sperimentazioni in *biologia sintetica* nacque il primo tentativo di caratterizzare stocasticamente l'espressione genica (ne è un esempio il lavoro di *Elowitz et al., 2002*). Un altro interessante metodo (*Golding et al., 2005*) fu proposto per monitorare, a livello sperimentale, la trascrizione in tempo reale di molecole individuali di *mRNA*.

La tesi si colloca nell'ambito dello sviluppo di modelli per la *Systems Biology*, con particolare riferimento agli aspetti di natura stocastica.

L'attività iniziale del lavoro di tesi (raccolta nei primi tre capitoli e nelle appendici) si concentra essenzialmente nello studio, e conseguente sintesi, dello stato dell'arte, relativo alle teorie matematiche principalmente necessarie, per inferire modelli stocastici nell'ambito della *Systems Biology*. Gli strumenti matematici principali sono sostanzialmente tre: *Master Equation (ME)*, *Fokker-Planck Equation (FPE)* e la teoria delle *Differential Stochastic Equations (SDE)*. In sostanza, gli strumenti quali la *Master Equation* e la *Fokker-Planck Equation* hanno essenzialmente lo scopo di descrivere il modello, in termini di densità di probabilità delle variabili di stato del sistema. Le *Differential Stochastic Equations* descrivono direttamente le variabili di stato del sistema.

Per tradurre il modello in termini matematici ed inferire descrizioni statistiche, come ad esempio la descrizione di potenza o la densità di probabilità, la *Master Equation* è lo strumento più adatto e più informativo. Tuttavia essa risulta spesso di difficile risoluzione e un metodo per simulare le traiettorie di stato del sistema è l'utilizzo dell'algoritmo di *Gillespie (D. T. Gillespie, 1976, 1977, 2007)*. I dati numerici ottenuti da tale algoritmo vengono spesso considerati, nel caso in cui non si abbiano dati sperimentali, come dati dell'esperimento in silico.

Un approccio alternativo alla *Master Equation* è la sua riscrittura in termini di *Fokker-Planck Equation*. Quest'ultima è un'equazione differenziale

alle derivate parziali che descrive, analogamente alla *Master Equation*, la densità di probabilità dello stato. Essa consiste usualmente in una valida alternativa alla *ME* per valutare analiticamente la densità di probabilità e la descrizione di potenza del sistema. Sta di fatto che molti altri aspetti di interesse ingegneristico, anche nell’ottica di proiettarsi nell’ambito dell’identificazione e del controllo, sono maggiormente rappresentati dalla descrizione matematica fornita dalle *Equazioni Differenziali Stocastiche (SDE)*. Questo è dovuto essenzialmente a due motivi: il primo è che normalmente, a livello sperimentale, si misurano, direttamente o indirettamente, le variabili di stato (non le densità di probabilità) e, come precedentemente accennato, le *SDE* descrivono la dinamica proprio in termini di variabili di stato. Il secondo è che molte teorie ingegneristiche, come la teoria dei sistemi e le problematiche di controllo stocastico, ragionano in termini di variabili di stato.

L’iter seguito in molti libri di teoria (e.g. *D. J. Wilkinson, 2006; M. Scott, 2012; N. G. van Kampen, 2007; C. Gardiner, 1985, ...*), ma anche in diversi articoli di ricerca (e.g. *Kepler ed Elston, 2001; Elston et al., 2008; Haseltine e Rawlings, 2002; Scott et al., 2006*) per portare un modello biologico (solitamente descritto da un insieme di equazioni biochimiche) nella forma di *SDE* (a meno di ipotizzarne la forma corretta grazie ad eventuali informazioni a priori), è il seguente:

- Costruire un modello di equazioni biochimiche che descrivono il sistema biologico allo studio.
- Tradurre il modello di equazioni biochimiche in termini di *Master Equation*, ottenendo così una formulazione matematica del sistema.
- Calcolare, dalla *Master Equation*, la corrispondente equazione di *Fokker-Planck*.
- Dall’equazione di *Fokker-Planck* ottenere (tramite il calcolo stocastico) la corrispettiva *Equazione Differenziale Stocastica*.

Nella seconda parte del lavoro di tesi (raccolta negli ultimi capitoli) si propone un modello per descrivere la trascrizione del *DNA* (seguendo principalmente la linea del paper di *Kepler et al., 2001*). Lo scopo di questa parte del lavoro è riassunto nei seguenti punti:

- Tradurre matematicamente il modello biochimico di trascrizione del *DNA* in termini di *Master Equation* e dimostrare l’espressione analitica per media e varianza del sistema.

- Confrontare le stime analitiche con le stime di media e varianza ottenute da simulazione numerica con l'algoritmo di *Gillespie*. Valutare inoltre il ruolo del numero di cellule considerate in tali stime.
- Scrivere il modello in termini di *Fokker-Planck Equation* e in forma di *Differential Stochastic Equation*.

Capitolo 1

Master Equation e Sistemi Chimici

“...The molecular weight of dissolved substances is now easy to determine. Fifteen years ago it was possible to assess the molecular weight of gaseous substances only. By means of osmotic pressure it is now possible to determine the molecular weight of dissolved substances. ...”

(Jacobus H. Van't Hoff. Nobel Lecture, December 13, 1901)

In questo capitolo viene presentata la costruzione della Master Equation. A seguire viene riportata la teoria per gestire i sistemi chimici in termini stocastici nonché la contestualizzazione chimica della Master Equation.

1.1 Introduzione

Per gestire i sistemi chimici o fisici in termini stocastici è ovviamente prerequisite essenziale la teoria dei processi stocastici. Un richiamo dei concetti essenziali viene fatto in Appendice A. Un punto chiave di basilare importanza per la costruzione di tutta la teoria matematica, che verrà riportata nel lavoro di Tesi, è il concetto di processo di *Markov* e, di seguito, cominciamo l'introduzione del capitolo proprio da tale prerequisite.

1.1.1 Processi di Markov

In questa sottosezione viene presentato il concetto di processo di Markov, necessario per la costruzione della teoria della Master Equation. In partico-

lare, viene posto l'accento nei processi di Markov continui, fondamentali per gli approcci teorici della teoria di Fokker-Planck e delle equazioni differenziali stocastiche, che esporremo nel capitolo 3.

I processi di Markov sono una classe di processi stocastici molto utili in Ingegneria e nelle scienze. Da essi scaturisce la teoria delle catene di Markov che vengono applicate in innumerevoli problemi (trasmissione numerica, compressione di immagini, macchine sequenziali a stati finiti, ...). Nel lavoro svolto non si farà uso della teoria delle catene di Markov, ma sarà fondamentale il concetto di processo di Markov, che è matrice portante della teoria della Master Equation e di ulteriori metodi che da essa scaturiscono. Tale concetto risulta di basilare importanza anche nella teoria del filtro di Kalman, che può essere un possibile strumento molto utile per predire, stimare, nonché identificare modelli della stessa tipologia di quelli che tratteremo.

Sia $\mathcal{S}(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$ uno spazio di probabilità. Detto $\mathcal{I} \subseteq \mathbb{R}$ il dominio temporale, un processo di Markov è un processo stocastico per il quale, noto il valore che esso assume nell'istante $t_0 \in \mathcal{I}$ (chiamiamolo istante presente), la sua descrizione statistica completa, nel futuro, dipende solo dal valore nel presente (t_0), prescindendo dal comportamento passato. Formalmente, detto $x(t)$ un processo di Markov, e detto $t_0 \in \mathcal{I}$ l'istante presente, ogni $p \in \mathcal{I}$ con $p < t_0$ costituisce un generico istante passato e ogni $f \in \mathcal{I}$ con $f > t_0$ rappresenta un generico istante futuro. In generale i concetti di *passato* e *futuro* sono facilmente definibili in termini di eventi del processo. Più precisamente, detto $s(t)$ un processo di Markov, sia $\{p_1, \dots, p_n\} \subseteq \mathcal{I}$ un insieme di istanti passati e sia $\{\mathcal{B}_1^p, \dots, \mathcal{B}_n^p\}$ un insieme di insiemi di Borel (associati agli istanti passati). Definiamo *evento passato*, \mathcal{P} , il seguente insieme

$$\mathcal{P} = \{x(p_1) \in \mathcal{B}_1^p, \dots, x(p_n) \in \mathcal{B}_n^p\} \quad (1.1)$$

In modo del tutto analogo, detto $\{f_1, \dots, f_n\} \in \mathcal{I}$ un insieme di istanti futuri e detto $\{\mathcal{B}_1^f, \dots, \mathcal{B}_n^f\}$ un insieme di insiemi di Borel (associati agli istanti futuri), definiamo *evento futuro*, \mathcal{F} , il seguente insieme

$$\mathcal{F} = \{x(f_1) \in \mathcal{B}_1^f, \dots, x(f_n) \in \mathcal{B}_n^f\} \quad (1.2)$$

E' da precisare che l'*evento presente* deve essere puntuale, cioè il processo deve assumere un ben determinato valore nell'istante presente. Matematicamente, detto e_0 l'evento presente e detto $\lambda \in \mathbb{C}$ il valore che assume il processo, $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, all'istante presente t_0 , deve risultare

$$e_0 = \{x(t_0, \omega) = \lambda, \lambda \in \mathbb{C}, t_0 \in \mathcal{I}, \forall \omega \in \Omega\} \stackrel{a}{=} \{x(t_0) = \lambda, \lambda \in \mathbb{C}, t_0 \in \mathcal{I}\} \quad (1.3)$$

Quindi, in termini più intuitivi, ogni realizzazione del processo stocastico deve assumere lo stesso valore all'istante presente.

Dopo aver introdotto l'importante concetto di processo di Markov ne riportiamo di seguito la definizione formale

Definizione 1.1. (Processo di Markov)

Un processo stocastico, $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, si dice processo di Markov se, dati l'istante presente $t_0 \in \mathcal{I}$, l'evento presente¹ e_0 , l'evento passato \mathcal{P} e l'evento futuro \mathcal{F} , si ha

$$\mathbb{P}[\mathcal{F}|e_0, \mathcal{P}] = \mathbb{P}[\mathcal{F}|e_0] \quad (1.4)$$

E' da ricordare che i processi di Markov sono molto utili in Ingegneria in quanto generalizzano, nel contesto stocastico, il concetto di sistema deterministico in forma di stato, dove l'evoluzione della traiettoria di stato è determinata completamente dallo stato presente, prescindendo dalla conoscenza passata dello stato.

In particolare, si può scrivere la seguente relazione

$$\mathbb{P}[\mathcal{F}, \mathcal{P}|e_0] = \mathbb{P}[\mathcal{F}|\mathcal{P}, e_0] \mathbb{P}[\mathcal{P}|e_0] \quad (1.5)$$

Facendo uso della (1.4), la (1.5) diviene

$$\mathbb{P}[\mathcal{F}, \mathcal{P}|e_0] = \mathbb{P}[\mathcal{F}|e_0] \mathbb{P}[\mathcal{P}|e_0] \quad (1.6)$$

La formula (1.6) sottointende che il futuro del processo è indipendente dal suo passato, il tutto valutato condizionatamente alla conoscenza dello stato presente. La definizione di Markovianità data precedentemente è molto generale; diamone di seguito una riscrittura più utile a livello pratico

Definizione 1.2.

Un processo stocastico $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, è un processo di Markov se la distribuzione di probabilità è tale che

$$p[x(t) \leq \lambda | x(t_0) = a, x(p_1) = b_1, \dots, x(p_n) = b_n] = p[x(t) \leq \lambda | x(t_0) = a] \quad (1.7)$$

$\forall t, t_0 \in \mathcal{I}$ e $\forall \{p_1, \dots, p_n\} \in \mathcal{I}$ tale che $p_n < \dots < p_1 < t_0 < t$ e $\forall \lambda, a, b_1, \dots, b_n \in \mathbb{R}$.

¹E' da precisare che la definizione è valida solo nel caso in cui si conosca completamente il processo all'istante presente.

Dalla teoria della probabilità è facile dimostrare la formula, valida per ogni tipologia di processo aleatorio, che riportiamo di seguito

$$\begin{aligned} p(x_3, t_3 | x_2, t_2) &= \int p(x_3, t_3; x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2 \\ &= \int p(x_3, t_3 | x_2, t_2; x_1, t_1) p(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2 \end{aligned} \quad (1.8)$$

Nell'ipotesi di considerare un processo di Markov e nell'ipotesi che $t_1 \geq t_2 \geq t_3$, applicando la definizione (1.2) è immediata la dimostrazione dell'importante teorema

Teorema 1.1. (Equazione di Chapman-Kolmogorov)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ un processo di Markov, e siano $t_1, t_2, t_3 \in \mathcal{I}$ tali che $t_3 \geq t_2 \geq t_1$. Allora

$$p(x_3, t_3 | x_1, t_1) = \int p(x_3, t_3 | x_2, t_2) p(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2 \quad (1.9)$$

Nel caso discreto basta semplicemente sostituire l'integrale con il simbolo di sommatoria.

1.1.2 Continuità nelle traiettorie

Presentiamo un'importante disquisizione sul concetto di continuità della traiettoria di un processo stocastico, in particolare di un processo di Markov. Ulteriore enfasi verrà posta anche nell'inquadrare la correttezza di ipotesi Markoviana nei casi reali.

Consideriamo il caso di un gas composto da molecole alle quali sono associabili una posizione e una velocità, ossia la coppia $(x(t), v(t))$. Se guardiamo alle collisioni, fra le varie molecole del gas, è auspicabile che ci siano potenzialmente infiniti valori possibili di velocità e quindi si può pensare $v(t)$ continuo (nella traiettoria). Tuttavia, durante una collisione la variazione di velocità è elevata e pressochè istantanea e questo sposta l'attenzione nel considerare $v(t)$ discontinuo. Ciononostante è auspicabile che la posizione $x(t)$ sia ancora identificabile come un processo continuo. E' da precisare il fatto che, normalmente, in fisica classica (escludendo quindi la meccanica quantistica) variabili con range continuo hanno traiettorie continue. In realtà anche per il caso menzionato prima, le velocità delle molecole dopo le collisioni possono considerarsi continue a patto di poter osservare il fenomeno su

scale temporali sufficientemente piccole. A questo proposito si apre un'ulteriore questione: nella realtà è coerente l'ipotesi di Markovianità? La risposta è negativa; nella realtà quasi nessun processo è di Markov. Questo perchè, se osservassimo il processo su una scala temporale molto piccola, allora è probabile che non basti l'istante presente, ma anche la recente storia passata del processo per poterne predire il futuro. La domanda da porsi è dunque la seguente: in che senso un processo può ritenersi Markoviano? La risposta è che, più che altro, possono esistere sistemi che hanno una memoria talmente piccola che, relativamente alla scala temporale utilizzata in pratica per le necessarie osservazioni, si possa ritenere buona la condizione di Markovianità. Le traiettorie di processi aleatori approssimati, nel senso precedente, a processi di Markov, sono sicuramente discontinue. Nel contesto del modello del gas, sia le variazioni di posizione che di velocità vengono intesi a passi discreti (ipotesi di lavoro che normalmente si fa nel contesto dei sistemi di reazioni chimiche).

Comunque, i processi di Markov con traiettorie continue esistono matematicamente e sono spesso molto utili nella modellistica. A questo proposito precisiamo che, la posizione di una molecola, ad esempio, è probabilmente meglio descritta da un processo discreto di "salto" (come vedremo in seguito). Tuttavia valutando la distanza percorsa (molto piccola) i salti possono essere ben approssimati con una funzione continua.

Dopo aver chiarito, in termini intuitivi, i precedenti concetti tutt'altro che banali e quindi a maggior ragione degni di nota, presentiamo un importante risultato.

Teorema 1.2. (Continuità della traiettoria)

Sia $x(t, \omega)$ un processo di Markov. Allora, le traiettorie del processo sono continue c.p.1, se $\forall \epsilon > 0$ si ha

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-\lambda|>\epsilon} p(x, t + \Delta t | \lambda, t) = 0 \quad (1.10)$$

uniformemente in λ , t e Δt .

L'equazione (1.10) è detta *condizione di Lindeberg* e, in termini intuitivi, asserisce che, la probabilità per x di essere finitamente diversa da λ va a zero più rapidamente di Δt , al tendere di quest'ultimo a zero.

1.2 Master Equation

In questa sezione riportiamo la derivazione e il significato di uno strumento di importanza basilare in tutta la teoria che verrà presentata nel lavoro di

tesi: la Master Equation.

La *Master Equation* è una forma alternativa dell'equazione di *Chapman Kolmogorov* (1.9) per processi di *Markov*, ma è più semplice da utilizzare e applicare inoltre è maggiormente contestualizzata alla fisica.

Prima di procedere con la derivazione della *ME* introduciamo la notazione più compatta

$$p(x_2, t_2 | x_1, t_1) \triangleq T_\tau(x_2 | x_1) \quad (1.11)$$

$$T_{\tau+\tau'}(x_3 | x_1) \triangleq \int T_{\tau'}(x_3 | x_2) T_\tau(x_2 | x_1) dx_2 \quad (1.12)$$

dove $\tau \triangleq t_2 - t_1$ e $\tau' \triangleq t_3 - t_2$. In particolare T_τ viene chiamata probabilità di transizione.

Specificata la nuova nomenclatura possiamo ora derivare la *Master Equation*. Sviluppiamo in serie di *Taylor*, rispetto a zero, la probabilità $T_{\tau'}$ ipotizzando τ' piccolo

$$T_{\tau'}(x_3 | x_2) = \delta(x_2 - x_3) + \tau' W(x_3 | x_2) + \mathcal{O}(\tau'^2) \quad (1.13)$$

Cerchiamo di dare un significato ai termini dello sviluppo (1.13). Il primo termine dello sviluppo è la funzione delta: essa esprime il fatto che la probabilità di permanere nello stesso stato dopo un tempo nullo è unitaria, mentre la probabilità di cambiare stato dopo un tempo nullo è, ovviamente, uguale a zero. La funzione $W(x_3 | x_2)$ (al secondo termine dello sviluppo) è la derivata temporale della probabilità di transizione $T_{\tau'}$. Essa viene comunemente chiamata probabilità di transizione per unità di tempo (o unitaria).

Bisogna precisare che l'espressione (1.13) deve soddisfare la proprietà di normalizzazione (deve rappresentare una probabilità) e quindi l'integrale valutato rispetto a x_3 deve essere uguale ad uno. Per garantire questa proprietà la scrittura (1.13) va modificata nel seguente modo

$$T_{\tau'}(x_3 | x_2) = (1 - \alpha_0 \tau') \delta(x_2 - x_3) + \tau' W(x_3 | x_2) + \mathcal{O}(\tau'^2) \quad (1.14)$$

dove la funzione delta (primo termine dello sviluppo) è stata corretta con l'inserzione del coefficiente $1 - \alpha_0 \tau'$, che corrisponde alla probabilità che non avvenga transizione. Di conseguenza si deve avere

$$\alpha_0(x_2) \triangleq \int W(x_3 | x_2) dx_3 \quad (1.15)$$

Sostituendo la (1.14) nell'equazione di Chapman-Kolmogoro (1.12) (nell'ipotesi di markovianità e stazionarietà) si ottiene

$$\begin{aligned}
T_{\tau+\tau'}(x_3|x_1) &= \int T_{\tau'}(x_3|x_2) T_{\tau}(x_2|x_1) dx_2 \\
&= \int \left[(1 - \alpha_0(x_2) \tau') \delta(x_2 - x_3) + \tau' W(x_3|x_2) \right] T_{\tau}(x_2|x_1) dx_2 \\
&= \int (1 - \alpha_0(x_2) \tau') \delta(x_2 - x_3) T_{\tau}(x_2|x_1) dx_2 \\
&\quad + \tau' \int W(x_3|x_2) T_{\tau}(x_2|x_1) dx_2
\end{aligned} \tag{1.16}$$

Applicando la definizione (1.15) si ottiene

$$\begin{aligned}
&T_{\tau+\tau'}(x_3|x_1) - T_{\tau}(x_3|x_1) \\
&= \tau' \int \left\{ W(x_3|x_2) T_{\tau}(x_3|x_1) - W(x_2|x_3) T_{\tau}(x_3|x_1) \right\} dx_2
\end{aligned} \tag{1.17}$$

A questo punto, dividendo ambo i membri per τ' e portando al limite per $\tau' \rightarrow 0$ si ottiene

$$\begin{aligned}
\frac{\partial T_{\tau}(x_3|x_1)}{\partial \tau} &= \lim_{\tau' \rightarrow 0} \frac{T_{\tau+\tau'}(x_3|x_1) - T_{\tau}(x_3|x_1)}{\tau'} \\
&= \lim_{\tau' \rightarrow 0} \frac{\tau'}{\tau'} \int \left\{ W(x_3|x_2) T_{\tau}(x_3|x_1) - W(x_2|x_3) T_{\tau}(x_3|x_1) \right\} dx_2
\end{aligned} \tag{1.18}$$

Abbiamo ricavato così la *Master Equation*

$$\frac{\partial T_{\tau}(x_3|x_1)}{\partial \tau} = \int \left\{ W(x_3|x_2) T_{\tau}(x_2|x_1) - W(x_2|x_3) T_{\tau}(x_3|x_1) \right\} dx_2 \tag{1.19}$$

Una volta scelte le condizioni iniziali per tutti gli stato è implicito condizionarsi ad esse. Di conseguenza, normalmente, la *Master Equation* in forma un po' più compatta e generale viene riscritta come segue

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \int \left\{ W(x|x') p(x', t) - W(x'|x) p(x, t) \right\} dx' \quad (1.20)$$

In termini discreti (come vedremo sarà nel contesto chimico) la *ME* assume la seguente forma

$$\frac{dp_n(t)}{dt} = \sum_{n' \in \mathbb{Z}} \left[W_{nn'} p_{n'}(t) - W_{n'n} p_n(t) \right] \quad (1.21)$$

La *Master Equation* è di fatto un'equazione di “guadagno - perdita” per le probabilità dei vari stati. In sostanza, a secondo membro, il primo termine rappresenta il guadagno dello stato x (n nel caso discreto), dovuto alle transizioni in esso da altri stati x' (n' nel caso discreto); il secondo termine rappresenta la perdita dello stato x (n) dovuta alle transizioni da x (n) in altri stati.

Osservazione 1.

In particolare nel caso discreto, la ME descrive la traiettoria del processo di Markov non in termini continui (secondo la continuità alla Lindeberg), bensì discontinui. In sostanza si dice che essa descrive un processo di salto, in quanto la traiettoria evolve in termini discreti e quindi presenta dei salti nella sua evoluzione. Come vedremo nel contesto chimico, ciò può essere corretto se si considerano le evoluzioni dei “copy number” delle specie chimiche del sistema, che per definizione sono numeri interi. In ogni caso per una maggiore delucidazione al riguardo si faccia riferimento al sottoparagrafo 1.1.2.

In figura 1.1 viene riportato un esempio di processo di salto, descritto dalla ME nel contesto chimico.

1.3 Sistemi chimici e CME

In questo paragrafo indagheremo nell'ambito dei sistemi chimici rivisitati in termini stocastici. Partiremo dalla cinetica chimica fino ad arrivare alla Chemical Master Equation. Indagheremo inoltre un caso particolare per gestire, con la CME, la dinamica della singola molecola.

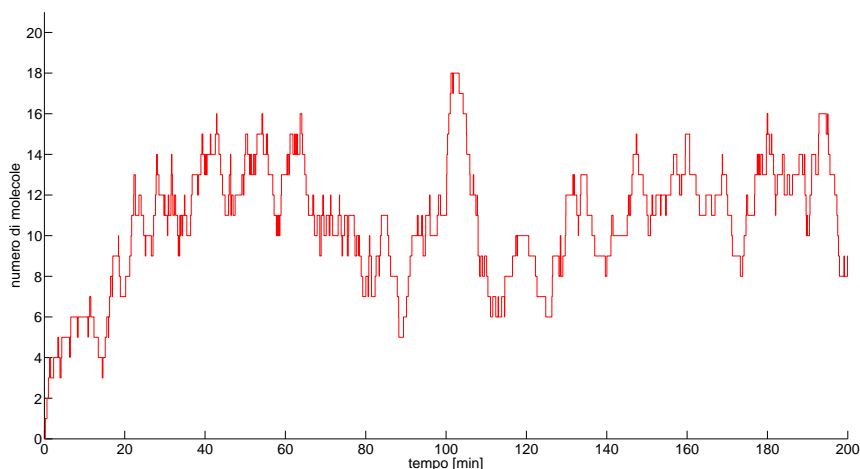


Figura 1.1: Esempio di Processo Markoviano di salto, descritto dalla *Master Equation*

1.3.1 Cinetica chimica: formulazione stocastica

In questa sezione presentiamo la rivisitazione della cinetica chimica in termini stocastici. Infine contestualizzeremo la Master Equation nell'ambito dei sistemi chimici.

La possibilità di applicare la teoria della *Master Equation* nel contesto biologico e quindi nell'ambito delle soluzioni chimiche in fase liquida è dovuto principalmente a *J.H. Van't Hoff*. Questi formulò un'equazione di stato per le soluzioni diluite nella forma $P = iRT$, con $i = \frac{n}{V}$ detto fattore di *Van't Hoff* (indicando con n il numero di moli di sostanza e con V il volume nel quale la sostanza è disciolta), che indica la concentrazione della specie chimica in soluzione, inglobando tutti i discostamenti che si presentano rispetto ad un gas perfetto. Così facendo *Van't Hoff* dimostrò la possibilità di trattare le soluzioni diluite con la teoria cinetica dei gas e quindi con la Meccanica Statistica. Di seguito riportiamo il formalismo stocastico nell'ambito chimico.

Consideriamo un sistema omogeneo, Σ , di molecole di n specie chimiche $X = \{X_1, \dots, X_n\}$ che interagiscono attraverso m reazioni chimiche $R = \{R_1, \dots, R_m\}$, con rate constant $\mathbf{K} = [K_1, \dots, K_m]^2$. Si assume che il sistema sia confinato in un volume, V , costante, chiuso e in equilibrio termico ad una

²la rate constant di una reazione chimica è un indice della velocità con cui i reagenti si convertono in prodotti di reazione. Essa si misura in tempo^{-1}

data temperatura costante, ma non in equilibrio chimico. Si denoti inoltre con $x_i(t)$ il numero di molecole della specie chimica X_i , presente nel sistema al tempo t .

E' conveniente rappresentare l'insieme x_i con un vettore \mathbf{x} in uno spazio di stato n -dimensionale. Nel contesto chimico è di interesse tenere traccia del numero di copie di specie chimiche del sistema e di conseguenza si considerano le parti intere, $[x_i]$, degli elementi che costituiscono lo stato. Ne risulta che lo spazio di stato è discreto e può essere rappresentato, graficamente, come una “griglia” di valori non negativi (si considera il numero di copie). Una figura esemplificativa di uno spazio a due dimensioni è la seguente

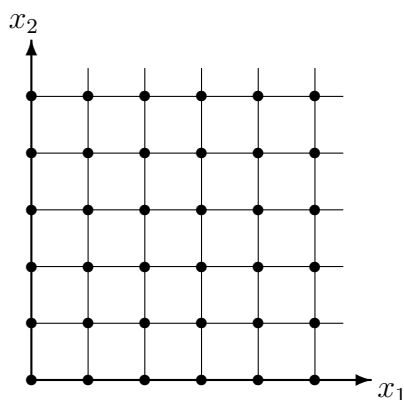


Figura 1.2: Esempio di spazio di stato discreto a due dimensioni

Lo scopo della formulazione teorica è di stimare il vettore di stato $\mathbf{x}(t) = [x_1(t) \dots, x_n(t)]$ o, quantomeno, la sua distribuzione di massa, nota la condizione iniziale $\mathbf{x}(t_0) \triangleq \mathbf{x}_0$, ad un certo istante iniziale t_0 .

La giustificazione di poter descrivere lo stato del sistema specificando la sola popolazione molecolare, ignorando le posizioni e le velocità delle singole molecole, risiede nell'ipotesi iniziale di avere un sistema omogeneo, così da avere in ogni punto del volume, V , la densità $\frac{x_i}{V}$. E' da precisare che per reazioni sufficientemente lente l'omogeneità può essere raggiunta oppure “approssimata” dall'agitazione molecolare. L'ulteriore assunzione che viene fatta è che la maggior parte delle collisioni molecolari che avvengono nel sistema sono elastiche e che in seguito tali collisioni portano ad un duplice effetto:

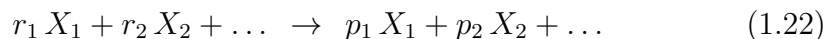
- La posizione delle molecole assume una distribuzione uniforme nell'intero volume.

- La velocità delle molecole assume, termodinamicamente, la distribuzione di Maxwell-Boltzmann.³

Altre ipotesi a priori sono

- I gradi di libertà delle molecole sono supposti essere in equilibrio termico così come le velocità.
- La temperatura deve essere costante nello spazio e nel tempo così da poter ritenere costanti le rate constant.

Una generica reazione chimica, oltre alle specie chimiche, è determinata dai coefficienti stochiometrici lato reagenti, r_i , e lato prodotti, p_i e si presenta della forma



Il cambiamento nella popolazione delle specie chimiche è ovviamente una conseguenza delle reazioni chimiche. Ogni volta che la reazione (1.22) avviene essa cambia lo stato x_i in $x_i + p_i - r_i$. Vettorialmente, ciò corrisponde a far passare il sistema dallo stato \mathbf{x} allo stato $\mathbf{x} + \nu$ con $\nu_i = p_i - r_i$. Diamo a questo proposito la seguente definizione

Definizione 1.3. (Vettore di cambiamento di stato)

Si consideri un sistema chimico Σ . Sia $R_j \in \{R_1, \dots, R_m\}$ una reazione chimica e sia $X_j \in \{X_1, \dots, X_n\}$ una specie chimica, del sistema Σ . Un vettore $\nu_j = [\nu_{1,j}, \dots, \nu_{n,j}]$ si dice di cambiamento di stato per il sistema se ν_{ij} identifica la modificazione della popolazione molecolare X_i causata dalla reazione R_j . In particolare $\nu_{ij} = p_{ij} - r_{ij}$.

Dalle definizioni C.7 (si veda, in appendice C, la definizione di matrice stochiometrica) e (1.3) si osserva che i vettori di cambiamento di stato, ν , del sistema coincidono con le colonne della matrice stochiometrica, \mathbf{S} , potendo scrivere $\mathbf{S}^j = \nu_j$.

Si può dimostrare che l'aggiornamento di stato, $\mathbf{x}(t)$, del sistema segue la seguente equazione

$$\mathbf{x}(t+1) = \mathbf{x}(t) + \mathbf{S} \mathbf{r}(t) \quad (1.23)$$

dove \mathbf{S} è la matrice stochiometrica ed $\mathbf{r}(t)$ è l'ingresso del sistema, che racchiude la stocasticità del fenomeno, e che seleziona la reazione chimica che

³La distribuzione di *Maxwell-Boltzmann* è la distribuzione di probabilità che descrive le particelle, aventi una certa energia, di un sistema gassoso (ma anche liquido purchè diluito).

avviene. Di conseguenza, detto $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$ lo stato iniziale del sistema, l'insieme degli stati raggiungibili appartiene alla varietà lineare $\mathbf{x}_0 + \langle Im \mathbf{S} \rangle$ (dove $Im \mathbf{S}$ è l'immagine generata dalle colonne di \mathbf{S}).

Le reazioni possibili in un volume chiuso sono soggette a leggi di conservazione per gli atomi coinvolti. Indichiamo con β i vari tipi di atomi supponendo che x_i contenga q_i^β atomi, dove $q_i^\beta = 0, 1, \dots$. In tal caso i coefficienti stochiometrici di (1.22) devono obbedire, $\forall \beta$, al vincolo

$$\sum_i r_i q_i^\beta = \sum_i p_i q_i^\beta \quad \text{oppure} \quad \nu \cdot \mathbf{q}^\beta = 0 \quad (1.24)$$

Siccome il vincolo (1.24) vale per ogni reazione, il sottospazio raggiungibile, geometricamente, giace interamente nell'intersezione degli iperpiani data da

$$\mathbf{x} \cdot \mathbf{q}^\beta = \mathbf{Q}^\beta \quad (1.25)$$

dove \mathbf{Q}^β è il numero totale di atomi disponibili β .

Oltre al vettore di cambiamento di stato, un sistema di reazioni chimiche è caratterizzato da un'altra quantità matematica che di seguito definiamo

Definizione 1.4. (Propensity function)

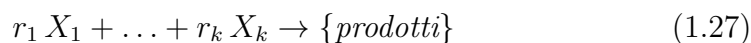
Si consideri un sistema chimico Σ . Sia $R_j \in \{R_1, \dots, R_m\}$ una reazione chimica, del sistema Σ , che avviene in un compartimento di volume costante V . Sia \mathbf{x} lo stato del sistema all'istante presente t . Una funzione h si dice propensity function per la reazione R_j se è tale che

$$h_j(\mathbf{x})dt \triangleq \mathbb{P}[\text{avvenga la reazione } R_j \text{ nell'intervallo } [t, t+dt) | \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}] \quad (1.26)$$

Diamo inoltre la seguente definizione

Definizione 1.5.

Una reazione si dice n-molecolare se è tale che



con $r_1 + \dots + r_k = n$ (quindi ci sono n molecole lato reagenti).

Anche se in linea teorica si possono considerare reazioni n-molecolari con n qualsiasi, è da sottolineare che le collisioni molecolari a “tre corpi” sono

rare. Inoltre, la maggior parte delle reazioni chimiche di interesse che sono di ordine maggiore di due, possono normalmente essere riscritte come l'effetto combinato di due o più reazioni di ordine uno o due (ne è un esempio il caso della reazione di trimerizzazione). Di conseguenza a lato pratico si considerano reazioni con n non superiore a 2; al più si possono trovare reazioni con $n = 3$ se è coinvolto un catalizzatore. Dopo tali osservazioni possiamo dare la seguente definizione.

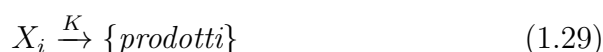
Definizione 1.6.

Si consideri un sistema, Σ , di reazioni chimiche, con specie chimiche lato reagenti X_i e rate constant K . Si definiscono

- *di ordine zero le reazioni della forma*



- *di ordine uno (o unimolecolari) le reazioni della forma*



- *di ordine due (o bimolecolari) le reazioni della forma*



– *oppure reazioni della forma*



Si constata che le reazioni di ordine zero non specificano le specie chimiche lato reagenti. Questo, anche se consiste in una semplificazione della realtà, è talvolta utile nel caso in cui non ci sia interesse nel descrivere il compartimento lato reagenti, oppure sia troppo complicato descriverlo o ancora quando, semplicemente, si vuole avere una legge di produzione, di una certa specie chimica, che sia lineare nel tempo. A questo proposito infatti, applicando la legge di azione di massa⁴ alla reazione (1.28) si ottiene la semplice equazione differenziale (di ordine zero)

$$\frac{d(\text{prodotto})}{dt} = K \quad \Rightarrow \quad \text{prodotto} = K t + \text{costante} \quad (1.32)$$

⁴Legge di azione di massa: *Il tasso di reazione chimico è direttamente proporzionale al prodotto delle potenze delle concentrazioni (con esponente uguale alla corrispondente stechiometria) delle molecole in gioco.*

Il razionale fisico alla base della definizione (1.4), pone le basi nella meccanica statistica e consiste principalmente nella possibilità di poter dimostrare, per ogni reazione chimica, l'esistenza di una costante K_j che in termini di cinetica chimica corrisponde alla rate constant della reazione stessa. Questa costante è tale che, considerata una reazione unimolecolare R_j e una molecola della specie chimica X_j , $K_j dt = \mathbb{P}[\text{molecola di } X_i \text{ reagisca in } R_j \text{ nell'intervallo } [t, t + dt)]$. Dalla teoria della probabilità si ottiene, in seguito, che se nel sistema considerato si hanno un numero di molecole pari a x_i , allora la probabilità $\mathbb{P}[\text{una molecola della specie } X_i \text{ reagisca in } R_j \text{ nell'intervallo } [t, t + dt)] = x_i \cdot K_j dt$. Ragionamenti analoghi si fanno per le reazioni n-molecolari e le reazioni di ordine zero. Dall'argomentazione esposta e dalla definizione (1.4) è immediata l'enunciazione della seguente proposizione.

Proposizione 1.1.

Si consideri una reazione R_j n-molecolare della forma



La propensity function h risulta essere

$$h(\mathbf{x}, K) = K \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n \quad (1.34)$$

Banalmente, per reazioni

- *di ordine due del tipo $X_i + X_k \xrightarrow{K} \{\text{prodotti}\}$ la propensity function risulta*

$$h(\mathbf{x}, K) = K \cdot x_i \cdot x_k \quad (1.35)$$

in questo caso si formano un numero di differenti coppie di molecole pari a $x_i \cdot x_k$.

- *di ordine due del tipo $2X_i \xrightarrow{K} \{\text{prodotti}\}$ la propensity function risulta*

$$h(\mathbf{x}, K) = K \cdot \frac{x_i(x_i - 1)}{2} \quad (1.36)$$

- *di ordine uno del tipo $X_i \xrightarrow{K} \{\text{prodotti}\}$ la propensity function risulta*

$$h(\mathbf{x}, K) = K \cdot x_i \quad (1.37)$$

- *di ordine zero del tipo $\emptyset \xrightarrow{K} \{\text{prodotti}\}$ la propensity function risulta*

$$h(\mathbf{x}, K) = K \quad (1.38)$$

Si osserva inoltre che nel caso si considerino reazioni chimiche con generici coefficienti stochiometrici r_i , ossia reazioni del tipo $r_1 X_1 + r_2 X_2 + \dots \xrightarrow{K} \{\text{prodotti}\}$ la propensity function esatta risulta essere: $h(\mathbf{x}, K) = \prod_{i=1}^n \frac{x_i!}{(x_i - r_i)!}$.

Sebbene la natura probabilistica della (1.26) precluda la possibilità di stimare esattamente lo stato $\mathbf{x}(t)$ del sistema, si può comunque cercare di inferire la probabilità

$$\mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0] \triangleq \mathbb{P}[\mathbf{x}(t) = \mathbf{x} | \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0] \quad (1.39)$$

A questo proposito tenendo conto della definizione (1.4) di propensity function è possibile riscrivere la *Master Equation* (M.E.), che nel contesto chimico prende il nome di *Chemical Master Equation* (C.M.E), come segue

Teorema 1.3. (Chemical Master Equation)

Si consideri un sistema chimico, Σ , costituito da $R = \{R_1, \dots, R_m\}$ equazioni, $X = \{X_1, \dots, X_n\}$ specie chimiche e rate constant $\mathbf{K} = [K_1, \dots, K_m]$. Sia inoltre noto lo stato, $\mathbf{x}(t_0)$, del sistema, all'istante iniziale t_0 . In tali ipotesi, la distribuzione di massa delle traiettorie di stato del sistema, condizionata allo stato iniziale $\mathbf{x}(t_0)$, soddisfa la seguente equazione differenziale

$$\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]}{\partial t} = \sum_{j=1}^m \{h_j(\mathbf{x} - \nu_j) \mathbb{P}[\mathbf{x} - \nu_j, t | \mathbf{x}_0, t_0] - h_j(\mathbf{x}) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]\} \quad (1.40)$$

Dal Teorema (1.3), analizzando il secondo membro, si osserva che il primo termine rappresenta la probabilità che al tempo t il sistema sia nello stato $\mathbf{x} - \nu_j$ e avvenga la reazione R_j , nell'intervallo di tempo $[t, t + dt)$, che porta il sistema allo stato \mathbf{x} . Il secondo termine rappresenta la probabilità che al tempo t il sistema sia nello stato \mathbf{x} e avvenga la reazione R_j , nell'intervallo di tempo $[t, t + dt)$, che porta il sistema allo stato $\mathbf{x} + \nu_j$.

Come già riportato in precedenza, essendo le colonne della matrice stochiometrica, \mathbf{S} , coincidenti con i vettori di cambiamento di stato del sistema, la CME (1.40) si può riscrivere

$$\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]}{\partial t} = \sum_{j=1}^m \{h_j(\mathbf{x} - \mathbf{S}^j) \mathbb{P}[\mathbf{x} - \mathbf{S}^j, t | \mathbf{x}_0, t_0] - h_j(\mathbf{x}) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]\} \quad (1.41)$$

dove \mathbf{S}^j corrisponde alla j -esima colonna della matrice stochiometrica \mathbf{S} . Per sistemi costituiti da molte reazioni è facile sbagliare la scrittura della

CME se si “segue” la forma (1.41). Un’interessante riscrittura esplicita della *CME* molto utile per scrivere l’equazione differenziale minimizzando i facili errori di distrazione è la seguente

$$\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]}{\partial t} = V \sum_{j=1}^m \left[\left(\prod_{i=1}^N E^{-S_{ij}} \right) - 1 \right] h_j(\mathbf{x}, t) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t] \quad (1.42)$$

dove N sono i reagenti, V il volume dove avvengono le reazioni (spesso viene considerato unitario, senza perdita di generalità) e S_{ij} è la componente ij –esima della matrice stochiometrica \mathbf{S} ed E è l’operatore di traslazione⁵

Dalla Meccanica Statistica è noto che la distribuzione canonica (di probabilità) stazionaria per una miscela ideale di componenti chimiche, x_i , è la seguente

$$f^s(\mathbf{x}) = \prod_i \frac{(V z_i)^{x_i}}{x_i!} e^{-V z_i} \quad , x_i = 0, 1, \dots \quad (1.43)$$

dove V è il volume e z_j è il valore di equilibrio della concentrazione, dato dalla seguente formula

$$z_i = \left(\frac{2\pi m}{\beta} \right)^{\frac{3}{2}} \sum_v e^{\frac{-\epsilon_v}{kT}} \quad (1.44)$$

La somma precedente è estesa a tutti gli stati interni elettronici, rotazionali e vibrazionali.

E’ interessante osservare dalla (1.43) che le x_i sono variabili di Poisson indipendenti (infatti la $f^s(\mathbf{x})$ è la produttoria di distribuzioni di Poisson relative a x_i) e dunque risulta $\mathbb{E}[x_i] = V z_i$.

Si dimostra, inoltre, che la (1.43) risulta essere una soluzione stazionaria della *CME*.

E’ opportuno precisare che la (1.43) non descrive correttamente le fluttuazioni relative a x_i nel caso di volume chiuso. Questo è dovuto al fatto che la (1.43) assegna una probabilità non nulla a tutti i valori che costituiscono lo spazio di stato, quando in realtà è da considerare che lo spazio raggiungibile è in generale un sottospazio dello spazio di stato. La distribuzione canonica corretta può dunque essere scritta come segue

$$f^s(\mathbf{x}) = C \prod_i \frac{(V z_i)^{x_i}}{x_i!} e^{-V z_i} \gamma(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0) \quad (1.45)$$

⁵Per una data funzione $f(\cdot)$ si definisce $E_i^j f(x_1, \dots, x_i, \dots) \triangleq f(x_1, \dots, x_{i+j}, \dots)$.

dove C è una costante opportuna, \mathbf{x}_0 lo stato iniziale e

$$\gamma(\mathbf{x}, \mathbf{x}_0) \triangleq \begin{cases} 1 & \text{se } \mathbf{x} \text{ è raggiungibile da } \mathbf{x}_0 \\ 0 & \text{se } \mathbf{x} \text{ non è raggiungibile da } \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (1.46)$$

1.3.2 CME per singola molecola

In questo sottoparagrafo riportiamo un interessante risultato presentato da N.G. Van Kampen per sistemi di più molecole con comportamento indipendente e in grado di assumere un numero finito di stati.

Si consideri un sistema discreto, Σ , dove ogni molecola può assumere n differenti stati e descritto dalla *Master Equation* della forma

$$\frac{dp_n}{dt} = \sum_{n'} (W_{nn'} p_{n'} - W_{n'n} p_n) \quad (1.47)$$

In questo contesto si reinterpreta la (1.47) come descrivente una singola molecola in grado di assumere n possibili livelli diversi⁶. In questo caso n è lo stato del sistema, identificato da una singola molecola, che descrive il livello (tra gli n ammissibili) in cui la molecola si trova. $W_{nn'}$ è la probabilità di transizione dal livello n' al livello n .

Le ipotesi che postula N.G. Van Kampen sono le seguenti:

- Si consideri un sistema costituito da N molecole simili.
- Ogni molecola del sistema sia indipendente l'una dall'altra.
- Ogni molecola del sistema sia governata da una *Master Equation* della forma (1.47).

In queste ipotesi lo stato del sistema collettivo è identificato dal vettore $[l_1, \dots, l_N]^T$ dei livelli assunti da ciascuna delle N molecole. In sostanza, il vettore precedente va letto nel seguente modo: la molecola 1 si trova nel livello l_1 , la molecola 2 nel livello l_2, \dots , la molecola N -esima nel livello l_N . In particolare, se n sono i possibili livelli (interi) che ogni molecola può potenzialmente assumere, allora: $l_i \in [1, n] \forall i \in [1, N]$.

Grazie all'ipotesi di indipendenza la probabilità congiunta di essere nello stato $[l_1, \dots, l_N]^T$ si fattorizza e risulta essere: $p_{l_1} \cdots p_{l_N}$. Se interessa considerare il numero di molecole dell'intero sistema, ognuna delle quali risiede

⁶Si consideri, ad esempio, la *ME* atta a descrivere un elettrone che può assumere diversi livelli di energia all'interno di un componente allo stato solido.

in un particolare livello, allora possiamo definire lo stato “in grande” del sistema come l’insieme $\{N\} = \{N_1, N_2, \dots, N_n\}$. In questo caso lo stato (in “grande”) va interpretato nel modo seguente: N_1 è il numero di molecole che si trovano nel livello l_1 , N_2 è il numero di molecole nel livello l_2 , fino ad N_n che corrisponde al numero di molecole che si trovano nel livello l_n (visto che n sono i livelli disponibili). In questo caso la probabilità di essere nello stato N risulta

$$\mathbb{P}(\{N\}) = \sum_{\{l_1, \dots, l_N\}} p_{l_1} \cdots p_{l_N} \quad (1.48)$$

La probabilità dello stato “in grande” cambia ogni volta che una molecola transita in un nuovo livello. La probabilità che una delle $N_{l'}$ molecole nel livello l' effettui una transizione di livello (detto anche “salto”) nell’intervallo di tempo generico Δt è $W_{ll'} N_{l'} \Delta t$. Siccome la probabilità che avvengano due o più salti nell’intervallo di tempo Δt è un infinitesimo di ordine due, $o(\Delta t^2)$, quindi trascurabile, allora la probabilità $\mathbb{P}(\{N\}, t)$ del sistema collettivo è, dalla scrittura (1.42) in forma generale, data dalla seguente formula

$$\frac{\partial \mathbb{P}(\{N\}, t)}{\partial t} = \sum_{l, l'} W_{ll'} (E_l^{-1} E_{l'} - 1) N_{l'} \mathbb{P}(N, t) \quad (1.49)$$

N.G. Van Kampen asserisce che la (1.49) sia univocamente determinata dalla *Master Equation* interpretata per singola molecola (1.47) (quindi si può passare da una forma all’altra e viceversa), per il fatto che la fisica che governa la singola molecola e la fisica che governa la collettività, nelle ipotesi precedentemente esposte, è la stessa. Questa assunzione è sicuramente convincente a livello intuitivo, ma non viene fornita prova formale di tale passaggio, proprio perchè viene inteso come una corrispondenza “interpretativa” del fenomeno, in base alle ipotesi poste. Nel capitolo 4, proveremo comunque a dare una giustificazione formale di tale corrispondenza nel caso applicativo specifico.

1.4 Dalla CME alla descrizione statistica di potenza

In questo paragrafo presentiamo alcuni interessanti risultati teorici inerenti la descrizione statistica del secondo ordine, sia a regime che a transitorio, per sistemi di reazioni chimiche. Le dimostrazioni di tali risultati sono state parte del lavoro svolto in tesi, fatta eccezione della dimostrazione della formula (1.50).

Dal Teorema (1.3) è possibile dimostrare, per un generico sistema chimico, alcuni risultati che permettono di ottenere media e varianza (i.e. la descrizione statistica di potenza) delle traiettorie di stato, $\mathbf{x}(t)$.

Proposizione 1.2. (Descrizione statistica di potenza) (*)

Sia Σ un sistema di m reazioni chimiche, con traiettoria di stato $\mathbf{x}(t) \in X \subseteq \mathbb{R}^{n \times 1}$ e sia $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ la matrice stochiometrica del sistema.

Siano inoltre $\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) = [h_1(\mathbf{x}(t), K_1(t)), \dots, h_m(\mathbf{x}, K_m(t))]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ il vettore delle propensity function e $\mathbf{K}(t) = [K_1(t), \dots, K_m(t)]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ il vettore (deterministico) delle rate constant. Sotto tali ipotesi, la descrizione statistica di potenza, delle traiettorie di stato del sistema, è governata dalle equazioni differenziali

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{dt} = \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))] \quad (1.50)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)]}{dt} &= \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)]^T \mathbf{S}^T \\ &\quad + \mathbf{S} \text{diag}\{\mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))]\} \mathbf{S}^T \end{aligned} \quad (1.51)$$

Dimostrazione formula (1.50).

L'incipit consiste nello scrivere la definizione di aspettazione per lo stato del sistema, derivare ambo i membri dell'equazione rispetto al tempo e ipotizzare la possibilità di portare la derivata sotto il segno di serie.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial t} \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} p(\mathbf{x}, t) = \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} \\ |_{\text{CME}} &= \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \sum_{i=1}^m \left[h_i(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, K_i(t)) p(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, t) - h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right] \\ &= \sum_{i=1}^m \left[\sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} h_i(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, K_i(t)) p(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, t) - \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right] \end{aligned}$$

ponendo $\mathbf{x}' \triangleq \mathbf{x} - \mathbf{S}^i$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i=1}^m \left[\sum_{\mathbf{x}' \in X} (\mathbf{x}' + \mathbf{S}^i) h_i(\mathbf{x}', K_i(t)) p(\mathbf{x}', t) - \sum_{\mathbf{x}' \in X} \mathbf{x}' h_i(\mathbf{x}', K_i(t)) p(\mathbf{x}', t) \right] \\
&= \sum_{i=1}^m [\mathbb{E}[(\mathbf{x}(t) + \mathbf{S}^i) h_i(\mathbf{x}, K_i(t))] - \mathbb{E}[\mathbf{x}(t) h_i(\mathbf{x}(t), K_i(t))]] \\
&= \sum_{i=1}^m \mathbb{E}[\mathbf{S}^i h_i(\mathbf{x}(t), K_i(t))] = \sum_{i=1}^m \mathbf{S}^i \mathbb{E}[h_i(\mathbf{x}(t), K_i(t))]
\end{aligned}$$

in forma matriciale

$$= \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), K_i(t))]$$

□

Dimostrazione formula (1.51) (**).

Come per la dimostrazione precedente l'incipit consiste nello scrivere la formula della potenza statistica per lo stato del sistema, derivare ambo i membri dell'equazione rispetto al tempo e ipotizzare la possibilità di portare la derivata sotto il segno di serie.

$$\frac{\partial \mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}(t)]}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \mathbf{x}^T p(\mathbf{x}, t) = \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \mathbf{x}^T \frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t}$$

$$\begin{aligned}
|_{\text{CME}} &= \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \mathbf{x}^T \sum_{i=1}^m \left[h_i(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, K_i(t)) p(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, t) - h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right] \\
&= \sum_{i=1}^m \left[\sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \mathbf{x}^T h_i(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, K_i(t)) p(\mathbf{x} - \mathbf{S}^i, t) - \sum_{\mathbf{x} \in X} \mathbf{x} \mathbf{x}^T h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right]
\end{aligned}$$

ponendo $\mathbf{x}' = \mathbf{x} - \mathbf{S}^i$

$$= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{\mathbf{x} \in X} \left[(\mathbf{x}' + \mathbf{S}^i) (\mathbf{x}' + \mathbf{S}^i)^T h_i(\mathbf{x}', K_i(t)) p(\mathbf{x}', t) \right] + \right. \\ \left. - \sum_{\mathbf{x}' \in X} \left[\mathbf{x}' \mathbf{x}'^T h_i(\mathbf{x}', K_i(t)) p(\mathbf{x}', T) \right] \right\}$$

riscrivendo x' in luogo di x

$$= \sum_{i=1}^m \left\{ \sum_{\mathbf{x} \in X} \left[\mathbf{x} \mathbf{x}^T + \mathbf{x} \mathbf{S}^{iT} + \mathbf{S}^i \mathbf{x} + \mathbf{S}^i \mathbf{S}^{iT} \right] h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right] \\ - \sum_{\mathbf{x} \in X} \left[\mathbf{x} \mathbf{x}^T h_i(\mathbf{x}, K_i(t)) p(\mathbf{x}, t) \right] \right\} \\ = \sum_{i=1}^m \left\{ \mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{S}^i h_i(\mathbf{x}, K_i(t))] + \mathbb{E}[\mathbf{S}^i \mathbf{x}^T h_i(\mathbf{x}, K_i(t))] + \mathbb{E}[\mathbf{S}^i \mathbf{S}^{iT} h_i(\mathbf{x}, K_i(t))] \right\}$$

in forma matriciale

$$= \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)]^T \mathbf{S}^T \\ + \mathbf{S} \mathbf{diag}\{\mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))]\} \mathbf{S}^T$$

□

Come si denota dalla Proposizione (1.2) nel caso di sistemi non lineari le propensity function sono funzioni non lineari e di conseguenza anche le equazioni differenziali (1.50) e (1.51) che rappresentano la descrizione statistica di potenza risultano non lineari. A questo proposito per gestire tali equazioni al calcolatore ed eventualmente contestualizzarle nell'ambito della Teoria dei Sistemi, qualora ci fosse la necessità, è opportuno provvedere a linearizzarle.

Corollario 1.1. (Linearizzazione descrizione del secondo ordine) ()**

Sia Σ un sistema di reazioni chimiche. Siano valide le stesse ipotesi della Proposizione (1.2) con l'aggiunta di suporre costante il vettore delle rate

constant, \mathbf{K} . Sia inoltre \mathbf{x}_e un punto di equilibrio per il sistema Σ . La descrizione statistica del secondo ordine linearizzata risulta essere

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{dt} = \mathbf{S} \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] + \\ + \mathbf{S} \left[\mathbf{h}(\mathbf{x}_e, \mathbf{K}) - \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbf{x}_e \right] \end{aligned} \quad (1.52)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)]}{dt} = \mathbf{S} \mathbf{A}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}(t)] \mathbf{A}^T(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \\ \mathbf{S}^T + \mathbf{S} \text{diag} \left\{ \mathbf{S} \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] \right\} \mathbf{S}^T + \mathbf{q}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \end{aligned} \quad (1.53)$$

dove

$$\begin{aligned} \mathbf{q}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \triangleq \mathbf{S} \left[\mathbf{h}(\mathbf{x}_e, \mathbf{K}) \mathbf{x}_e^T - \mathbf{A}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbf{x}_e \right] \\ + \left[\mathbf{h}(\mathbf{x}_e, \mathbf{K}) \mathbf{x}_e^T - \mathbf{A}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbf{x}_e \right]^T \mathbf{S}^T \\ + \mathbf{S} \text{diag} \left\{ \mathbf{S} \left[\mathbf{h}(\mathbf{x}_e, \mathbf{K}) - \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} \mathbf{x}_e \right] \right\} \mathbf{S}^T \end{aligned}$$

e

$$\mathbf{A}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \triangleq \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \mathbf{x}^T(t) + \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \mathbf{1}^T$$

Dimostrazione formula (1.52)().**

Per dimostrare la linearizzazione dell'aspettazione si applica lo sviluppo di Taylor per funzioni a valori vettoriali, alla propensity function $\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})$. Applicando lo sviluppo attorno al punto di equilibrio \mathbf{x}_e si ottiene

$$\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) = \mathbf{h}(\mathbf{x}_e, \mathbf{K}) + \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \Big|_{\mathbf{x}(t)=\mathbf{x}_e} (\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_e) + o(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_e\|) \quad (1.54)$$

In seguito basta semplicemente sostituire tale risultato nell'equazione (1.50), trascurando gli infinitesimi di ordine superiore al primo e applicare la linearità dell'aspettazione. \square

Dimostrazione formula (1.53)().**

Per dimostrare la linearizzazione della potenza statistica si applica, analogamente a quanto fatto per l'aspettazione, lo sviluppo di Taylor per la funzione a valori vettoriali $\mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \triangleq \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \mathbf{x}^T(t)$. Applicando lo sviluppo a tale funzione, attorno ad un punto di equilibrio \mathbf{x}_e si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} &= \frac{\partial [\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \mathbf{x}^T(t)]}{\partial \mathbf{x}} = \\ &= \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \mathbf{x}^T(t) + \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \frac{\partial \mathbf{x}^T(t)}{\partial \mathbf{x}} + o(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_e\|) \quad (1.55) \\ &= \frac{\partial \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K})}{\partial \mathbf{x}} \mathbf{x}^T(t) + \mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}) \mathbf{1}^T + o(\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_e\|) \end{aligned}$$

In seguito basta semplicemente sostituire tale risultato nell'equazione (1.51), trascurando gli infinitesimi di ordine superiore al primo e applicare la linearità dell'aspettazione. \square

1.4.1 Sistemi lineari

Presentiamo un utile corollario per inferire la descrizione statistica di potenza per sistemi chimici lineari.

Nel caso si considerino sistemi costituiti da sole reazioni di ordine zero o di ordine uno, il sistema è lineare (si veda la Proposizione(1.1)) e in particolare si osserva che l'aspettazione della propensity function coincide con la propensity function dell'aspettazione di stato: $\mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))] = \mathbf{h}(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}(t))$ (per linearità).

Nel contesto lineare si può dimostrare il seguente risultato, per la descrizione statistica di potenza, corollario della proposizione precedente.

Corollario 1.2. (Descrizione del secondo ordine: sistemi lineari)()**

Sia Σ un sistema lineare (i.e. solo reazioni di ordine zero e ordine uno) di

m reazioni chimiche e più precisamente siano z le reazioni di ordine zero e $m - z$ le reazioni di ordine uno. Siano $\mathbf{x}(t) \in X \subseteq \mathbb{R}^{n \times 1}$ la traiettoria di stato del sistema ed $\mathbf{S} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ la matrice stochiometrica avente la seguente partizione: $\mathbf{S} = [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0]$, con $\mathbf{S}_1 \in \mathbb{R}^{n \times (m-z)}$ e $\mathbf{S}_0 \in \mathbb{R}^{n \times z}$.

Siano inoltre $\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) = [h_1(\mathbf{x}(t), K_1(t)), \dots, h_m(\mathbf{x}, K_m(t))]^T = [\mathbf{h}_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) | \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ il vettore delle propensity function, con $\mathbf{h}_1 \in \mathbb{R}^{(m-z) \times 1}$, $\mathbf{h}_0 \in \mathbb{R}^{z \times 1}$ e $\mathbf{K}(t) = [K_1(t), \dots, K_m(t)]^T = [\mathbf{K}_1(t) | \mathbf{K}_0(t)]^T \in \mathbb{R}^{m \times 1}$ il vettore, deterministico, delle rate constant, con $\mathbf{K}_1(t) \in \mathbb{R}^{(m-z) \times 1}$ e $\mathbf{K}_0(t) \in \mathbb{R}^{z \times 1}$. Sotto tali ipotesi, la descrizione statistica di potenza, delle traiettorie di stato del sistema, è governata dalle equazioni differenziali

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{dt} = \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] + \mathbf{S}_0 \mathbf{K}_0(t) \quad (1.56)$$

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)]}{dt} = \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)] \mathbf{diag}^T\{\mathbf{K}_1(t)\}$$

$$\begin{aligned} & \mathbf{S}_1^T + \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\left\{ \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] \right\} \mathbf{S}_1^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{K}_0(t) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] \\ & + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}^T(t)] \mathbf{K}_0^T(t) \mathbf{S}_0^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_0(t)\} \mathbf{S}_0^T \end{aligned} \quad (1.57)$$

Si osserva, dal corollario precedente, che la matrice di covarianza stazionaria, C , nel caso in cui il vettore delle rate constant, \mathbf{K} , sia costante, si può calcolare risolvendo la seguente equazione, continua, di *Lyapunov* (che si ottiene uguagliando a zero il secondo membro dell'equazione (1.57))

$$\begin{aligned} & \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1\} C + C^T \mathbf{diag}^T\{\mathbf{K}_1\} \mathbf{S}_1^T = - \left\{ \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]\} \right. \\ & \left. \mathbf{S}_1^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{K}_0 \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}^T(t)] \mathbf{K}_0^T \mathbf{S}_0^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_0\} \mathbf{S}_0^T \right\} \end{aligned} \quad (1.58)$$

In particolare si osserva che la matrice a secondo membro dell'equazione di *Lyapunov* (1.58) risulta essere calcolabile una volta risolta l'equazione differenziale (1.56) dell'aspettazione di stato. Inoltre essa risulta essere definita positiva.

Dimostrazione Corollario 1.2 ().**

Per definizione i sistemi lineari sono costituiti da sole reazioni di ordine zero

oppure di ordine uno. Siano z le reazioni di ordine zero tra le m reazioni totali del sistema. Di conseguenza le reazioni di ordine uno sono $m - z$. Possiamo pensare di partizionare la matrice stochiometrica $\mathbf{S} \in \mathbb{Z}^{n \times m}$ in due sottomatrici: $\mathbf{S}_1 \in \mathbb{Z}^{n \times (m-z)}$ che attiene alle sole reazioni di ordine uno e $\mathbf{S}_0 \in \mathbb{Z}^{n \times z}$ che attiene alle sole reazioni di ordine zero. Per la matrice stochiometrica si può dunque scrivere $\mathbf{S} = [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0]$. Analogamente si partiziona anche il vettore delle rate constant, $\mathbf{K}(t) \in \mathbb{R}^{m \times 1}$, chiamando $\mathbf{K}_1(t) \in \mathbb{R}^{(m-z) \times 1}$ il sottovettore attinente le reazioni di ordine uno e $\mathbf{K}_0(t) \in \mathbb{R}^{z \times 1}$ il sottovettore attinente le reazioni di ordine zero. Per il vettore delle rate constant si può dunque scrivere $\mathbf{K}(t) = [\mathbf{K}_1(t) | \mathbf{K}_0(t)]^T$. Possiamo partizionare in modo simile anche il vettore delle propensity function e ricordare il risultato che nel caso di reazioni di ordine zero le propensity function coincidono con le rate constant.

$$\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) = \begin{bmatrix} h_{1,1}(x_1(t), K_1(t)) \\ \vdots \\ h_{m-z-1,1}(x_{m-z-1}(t), K_{m-z-1}(t)) \\ h_{m-z,0}(x_{m-z}(t), K_{m-z}(t)) \\ \vdots \\ h_{m,0}(x_m(t), K_m(t)) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_1(t) x_1(t) \\ \vdots \\ K_{m-z-1}(t) x_{m-z-1}(t) \\ K_{m-z}(t) \\ \vdots \\ K_m(t) \end{bmatrix}$$

$$\triangleq \begin{bmatrix} \mathbf{h}_1 \\ \mathbf{h}_0 \end{bmatrix}$$

dove nella seconda uguaglianza si è usata la Proposizione (1.1) sulle propensity function per reazioni di ordine zero e uno.

Richiamiamo anche l'osservazione fatta precedentemente che attesta che per i sistemi lineari vale $\mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))] = \mathbf{h}(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}(t))$.

Per quanto concerne l'aspettazione, dall'equazione (1.50) si ottiene

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{dt} = \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))] \big|_{\text{per linearità}} = \mathbf{S} \mathbf{h}(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}(t)) = [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{h}_1(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_1(t)) \\ \mathbf{h}_0(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_0(t)) \end{bmatrix} = \mathbf{S}_1 \mathbf{h}_1(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_1(t)) + \mathbf{S}_0 \mathbf{h}_0(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_0(t))$$

In particolare, ordinando opportunamente lo stato, si osserva

$$\mathbf{S}_0 \mathbf{h}_0(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_0(t)) = \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ K_{m-z+1}(t) \\ \vdots \\ K_m(t) \end{bmatrix}$$

e si può scrivere

$$\mathbf{h}_1(\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)], \mathbf{K}_1(t)) = \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]$$

Si ottiene dunque la forma

$$\frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]}{dt} = \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] + \mathbf{S}_0 \mathbf{K}_0(t)$$

Per quanto concerne la correlazione, dall'equazione (1.51) si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)]}{dt} &= \mathbf{S} \mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t)) \mathbf{x}^T(t)] \mathbf{S}^T \\ &+ \mathbf{S} \mathbf{diag}\left\{\mathbb{E}[\mathbf{h}(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}(t))]\right\} \mathbf{S}^T \\ &= [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \mathbb{E} \left[\begin{bmatrix} \mathbf{h}_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_1(t)) \\ \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \end{bmatrix} \mathbf{x}^T(t) \right] + \mathbb{E} \left[\begin{bmatrix} \mathbf{h}_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_1(t)) \\ \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \end{bmatrix} \mathbf{x}^T(t) \right] [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \\ &+ [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \mathbf{diag} \left\{ \mathbb{E} \left[\begin{bmatrix} \mathbf{h}_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_1(t)) \\ \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \end{bmatrix} \right] \right\} [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0]^T \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \begin{bmatrix} \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)] \\ \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)] \\ \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] \end{bmatrix}^T [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \\
&+ [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \begin{bmatrix} \mathbf{diag}\{\mathbb{E}[\mathbf{h}_1(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_1(t))]\} & 0 \\ 0 & \mathbf{diag}\{\mathbb{E}[\mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t))]\} \end{bmatrix} [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0]^T \\
&= \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbf{S}_0 \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] + \left[(\mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \cdot \right. \\
&\cdot \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)])^T \mid (\mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)])^T \left. \right] \begin{bmatrix} \mathbf{S}_1^T \\ \mathbf{S}_0^T \end{bmatrix} + [\mathbf{S}_1 | \mathbf{S}_0] \cdot \\
&\cdot \begin{bmatrix} \mathbf{diag}\{\mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]\} & 0 \\ 0 & \mathbf{diag}\{\mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t))\} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{S}_1^T \\ \mathbf{S}_0^T \end{bmatrix} \\
&= \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)] + \mathbf{S}_0 \mathbf{h}_0(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}(t)\mathbf{x}^T(t)] \cdot \\
&\cdot \mathbf{diag}^T\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbf{S}_1^T + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}^T(t)] \mathbf{h}_0^T(\mathbf{x}(t), \mathbf{K}_0(t)) \mathbf{S}_0^T + \mathbf{S}_1 \left[\mathbf{diag}\{\mathbf{diag}\{\mathbf{K}_0(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)]\} \right. \\
&\left. \mid \mathbf{S}_0 \mathbf{diag}\{\mathbf{h}_0(\mathbf{K}_0(t))\} \right] \begin{bmatrix} \mathbf{S}_1^T \\ \mathbf{S}_0^T \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

si ottiene dunque

$$\begin{aligned}
&= \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)] + \mathbb{E}^T[\mathbf{x}(t) \mathbf{x}^T(t)] \mathbf{diag}^T\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbf{S}_1^T \\
&+ \mathbf{S}_1 \mathbf{diag}\left\{ \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_1(t)\} \mathbb{E}[\mathbf{x}(t)] \right\} \mathbf{S}_1^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{K}_0(t) \mathbb{E}[\mathbf{x}^T(t)] \\
&+ \mathbb{E}^T[\mathbf{x}^T(t)] \mathbf{K}_0^T(t) \mathbf{S}_0^T + \mathbf{S}_0 \mathbf{diag}\{\mathbf{K}_0(t)\} \mathbf{S}_0^T
\end{aligned}$$

□

1.5 Conclusioni

In questo capitolo si è indagata la costruzione della ME e si è introdotta la teoria per studiare in termini stocastici i sistemi chimici, rivisitando in tale contesto la ME , che prende per l'appunto il nome di *Chemical Master Equation*. Inoltre si è valutato l'importante approccio di *van Kampen* per passare da una descrizione di popolazione a singola molecola, sempre nell'ambito della CME (metodo importante che verrà applicato nel capitolo 4). Infine si sono riportati dei risultati bibliografici interessanti (le cui dimostrazioni sono state parte del lavoro di tesi) per la descrizione statistica di potenza, in termini matriciali, per sistemi lineari e non lineari descritti da ME .

Capitolo 2

Equazione di *Fokker - Planck*

"Tutto deve essere semplificato per quanto possibile, ma non reso ancora più semplice."

(A. Einstein)

In questo capitolo presentiamo la teoria dell'equazione di Fokker-Planck che fù sviluppata principalmente da Adriaan Fokker e Max Planck. Ricaveremo l'equazione di Fokker-Planck dalla Master equation, e vedremo lo studio delle condizioni al contorno. Tratteremo la soluzione dell'equazione in generale e nel caso stazionario. Infine accenneremo il caso multivariato e il concetto del "detailed balance".

2.1 Introduzione

In questa sezione introduttiva presentiamo il metodo, normalmente più accreditato nella gestione di problemi pratici, di costruzione dell'equazione di Fokker-Planck secondo le ipotesi fatte da Adriian Fokker.

Nel 1913, durante gli anni di dottorato, Adriaan Daniel Fokker derivò l'equazione che oggi chiamiamo di *Fokker-Planck*; in seguito *Max Planck* la generalizzò. *Adriaan Fokker* derivò la *FPE* direttamente dalla *Master Equation* (in appendice B viene presentato invece l'approccio di *Kolmogorov*, alternativo a quello di *Fokker*).

L'approccio di *Fokker-Planck* è basato su ipotesi a priori di natura fisica intuitive nonchè sensate.

Prima di presentare la costruttiva dimostrazione della *FPE* soffermiamoci

su un'importante disquisizione. Diverse fonti bibliografiche, nonché articoli, normalmente impostano la teoria (o l'applicazione di quest'ultima a casi concreti) partendo dalla Master Equation e assumendola come descrizione corretta del sistema allo studio. In seguito presentano la teoria di Fokker - Planck come un'approssimazione della Master Equation. Soffermiamoci un momento su questa importante assunzione. E' bene ricordare che, l'ipotesi di considerare la *Master Equation* la descrizione esatta può essere deputata, o almeno così presentano alcuni autori, al fatto che, i sistemi descritti, sono sistemi a livello molecolare e gli urti tra le particelle in gioco danno luogo a variazioni di spazio e di velocità solitamente repentini. Di conseguenza, la traiettoria è meglio modellizzata come discontinua, a meno di osservarla su scale temporali molto "fini" (cosa che in pratica normalmente non si fa o non si riesce a fare) e quindi la Master Equation è adatta a descrivere tali fenomeni. Inoltre, sottolineando i modelli chimici (che ci interesseranno in particolare) si è spesso interessati a valutare le variazioni temporali delle varie specie chimiche in gioco. Queste ultime, sono solitamente rappresentate in letteratura in termini di "copy number" e cioè quantità intere. A maggior ragione quindi, la traiettoria dei processi è discontinua (in ampiezza) e quindi ben descritta dalla *Master Equation*.

In realtà è di essenziale importanza specificare che la Master Equation non è la descrizione esatta della realtà. L'affermazione esatta è la seguente: *"un processo diffusivo (continuo nella traiettoria e quindi descritto dalla FPE) può sempre essere approssimato da un processo di salto (descritto dalla ME), non il viceversa"*. Il fatto è che, secondo l'approccio di *Adriaan Fokker* (come approfondiremo nel seguito) nel limite di considerare l'ampiezza dei salti infinitesima, la *Master equation* diventa un'equazione di *Fokker - Planck*.

Quanto argomentato precedentemente è un concetto basilare, ma al riguardo sussiste a volte, da parte di alcuni autori, confusione, di conseguenza per consolidare ancora di più quanto detto riportiamo una citazione presa dal [36]:

"There is a confused history..., which arises out of repeated attempts to find a limiting form of the Master Equation in which a Fokker - Planck Equation arises. However, the fundamental result is that a diffusion process can always be approximated by a jump process, not the reverse."

... The prototype result is that found for the random walk, that in the limit of infinitely small jump size, the Master Equation becomes a Fokker - Planck Equation. Clearly the jumps must become more probable smaller, and this can be summarised by scaling assumption: that there is a parameter δ , such that the average step size and the variance of the step size are proportional

to δ , and such that jump probabilities increase as δ becomes small. ...”.

Quanto detto è in realtà intuitivo, infatti rimanendo nel campo della fisica classica (come già specificato precedentemente) non si possono avere fenomeni reali di salto (non sono ammesse discontinuità nè di spazio nè di tempo) e quindi è intuitivo asserire che in realtà, i processi di salto sono un'approssimazione della realtà, di solito accettata per i motivi argomentati precedentemente. Inoltre è importante sottolineare che è possibile scrivere direttamente un sistema chimico in termini di *Master Equation* e non direttamente (a meno di ipotesi a priori) in forma continua (diffusiva). Di conseguenza anche se la *ME* è un'approssimazione della realtà, essa rappresenta comunque lo strumento più completo, in termini informativi, per descrivere un sistema chimico.

Seguendo l'ottica precedente è naturale intuire che l'equazione di *Fokker-Planck* sarà un'approssimazione della *Master Equation*.

Appurato il perchè dell'ipotesi di scegliere la *Master Equation* come la descrizione esatta di modelli stocastici in contesti chimici e fisici, proseguiamo con la linea di pensiero seguita da *Fokker-Planck*.

Richiamiamo, con notazione un po' "alleggerita", la *Master Equation*

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \int_{-\infty}^{+\infty} [W(x|x', t) p(x', t) - W(x'|x) p(x, t)] dx' \quad (2.1)$$

Introduciamo una diversa misura che chiamiamo “misura di salto”: $\Delta x \triangleq x - x'$. Riscriviamo dunque le probabilità di transizione $W(\cdot|\cdot, t)$ in termini di tale misura. In questi termini la probabilità di transizione $W(x|x')$ è la probabilità, per unità di tempo, che avvenga la transizione $x' \rightarrow x$, cioè che avvenga un “salto” di ampiezza Δx partendo da x' e arrivando in x . Con la nuova misura riscriviamo la probabilità di transizione: $W(x|x') = W(x', \Delta x) = W(x - \Delta x, \Delta x)$. Analogamente riscriviamo la probabilità di transizione inversa: $W(x'|x) = W(x, -\Delta x)$. Riscriviamo dunque, con queste nuove notazioni, la *Master Equation*

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} &= \int_{-\infty}^{+\infty} [W(x - \Delta x, \Delta x) p(x - \Delta x, t) - W(x, -\Delta x) p(x, t)] d\Delta x \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} W(x - \Delta x, \Delta x) p(x - \Delta x, t) d\Delta x - p(x, t) \int_{-\infty}^{+\infty} W(x, \Delta x) d\Delta x \end{aligned} \quad (2.2)$$

Possiamo ora specificare le assunzioni a priori semplificative fatte da *Adriaan Fokker*.

- *Si suppone avvengano solo piccoli salti (nello stato).* In altre parole, si suppone: $\exists \delta > 0$ tale che $W(x', \Delta x) \approx 0$ per $|\Delta x| > \delta$ e $W(x' + \Delta x, \Delta x) \approx W(x', \Delta x)$ per $|\Delta x| < \delta$.
- *Si suppone che $p(x, t)$ vari lentamente con x .* Si assume quindi che $p(x + \Delta x, \Delta x) \approx p(x, t)$ per $|\Delta x| < \delta$.

Applicando queste ipotesi a priori si espande con Taylor, fino al secondo ordine, il prodotto Wp rispetto ad x , scegliendo come punto attorno a cui effettuare lo sviluppo x' e si sostituisce il tutto nella *Master Equation*. Scriviamo lo sviluppo con Taylor

$$\begin{aligned} W(x', \Delta x) p(x', t) &\approx (Wp)|_{x'=x} + \left[\frac{\partial(Wp)}{\partial x'} \right]_{x'=x} (x' - x) \\ &\quad + \left[\frac{\partial^2(Wp)}{\partial x'^2} \right]_{x'=x} \frac{1}{2} (x' - x)^2 \end{aligned} \quad (2.3)$$

Usando la misura $\Delta x = x - x'$ e arrestandoci al secondo ordine, ossia fino a $O(\Delta x^3)$ si ha

$$\begin{aligned} W(x', \Delta x) p(x', t) &\approx W(x, \Delta x) p(x, t) - \frac{\partial[W(x, \Delta x) p(x, t)]}{\partial x} \Delta x \\ &\quad + \frac{\partial^2[W(x, \Delta x) p(x, t)]}{\partial x^2} \frac{\Delta x^2}{2} + O(\Delta x^3) \end{aligned} \quad (2.4)$$

Sostituendo lo sviluppo nella *Master Equation* si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} &= \int_{-\infty}^{+\infty} W(x, \Delta x) p(x, t) d\Delta x - \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial[W(x, \Delta x) p(x, t)]}{\partial x} d\Delta x \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial^2[W(x, \Delta x) p(x, t)]}{\partial x^2} \Delta x^2 d\Delta x - \int_{-\infty}^{+\infty} W(x, -\Delta x) p(x, t) d\Delta x \end{aligned} \quad (2.5)$$

Si nota che, il primo e l'ultimo termine a secondo membro si elidono.
 Supponendo inoltre, che sia lecito scambiare la derivata con il segno di integrale si osserva

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial[W(x, \Delta x) p(x, t)]}{\partial x} \Delta x d\Delta x &= \frac{\partial}{\partial x} \left[p(x, t) \int_{-\infty}^{+\infty} W(x, \Delta x) \Delta x d\Delta x \right] \\ &= \frac{\partial[p(x, t) a_1(x)]}{\partial x} \end{aligned} \quad (2.6)$$

E' quindi immediato ottenere la forma di equazione di *Fokker-Planck*

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} \approx - \frac{\partial [a_1(x) p(x, t)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [a_2(x) p(x, t)]}{\partial x^2} \quad (2.7)$$

dove $a_i(x)$ sono definite come segue

Definizione 2.1.

Si definisce momento n -esimo di salto

$$a_n(x) \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta x^n W(x, \Delta x) d\Delta x \quad (2.8)$$

Osservazione 2.1.

i) Non è possibile, nel ragionamento precedente, un'espansione con Taylor rispetto a Δx in quanto $W(\cdot, t)$ varia rapidamente con Δx .

ii) E' immediato effettuare un' espansione di Taylor completa, nel ragionamento fatto da Adriaan Fokker, ottenendo

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!} \frac{\partial^n a_n(x) p(x, t)}{\partial x^n} \quad (2.9)$$

tale espansione prende il nome di Espansione di Kramers-Moyal.

iii) Precisiamo che la Master Equation è del tutto equivalente, nel caso in cui valgano le ipotesi di Fokker, all'espansione di Kramers-Moyal e quindi, come già precisato in precedenza, essendo la Fokker-Planck Equation un'approssimazione, al secondo ordine, essa risulta ovviamente un'approssimazione della Master Equation.

Specifichiamo che normalmente la *FPE* viene scritta con la seguente nomenclatura

$$\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = -\frac{\partial[A(x, t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [B(x, t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x^2} \quad (2.10)$$

Inoltre la condizione iniziale solitamente viene posta pari a

$$p(x, t_0|x_0, t_0) = \delta(x - x_0) \quad (2.11)$$

L'equazione (2.10) viene detta anche equazione di *Fokker-Planck* in *avanti*. E' possibile derivare anche una forma all'*indietro* che talvolta puo' essere utile (come nel caso del metodo delle autofunzioni che presenteremo in seguito) anche se normalmente viene preferita la forma in *avanti*. Riportiamo di seguito, per completezza, la forma all'*indietro* della *FPE*

$$\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = -A(x_0, t_0) \frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial x} + \frac{1}{2} B(x_0, t_0) \frac{\partial^2 p(x, t|x_0, t_0)}{\partial x^2} \quad (2.12)$$

2.2 Descrizione di Potenza

In questo paragrafo riportiamo un utile risultato per inferire, dalla FPE, la descrizione statistica di potenza ossia: media e varianza. La dimostrazione presentata è parte del lavoro di tesi.

Presentiamo di seguito un risultato utile se si vuole valutare la descrizione di Potenza del sistema dalla sua formulazione in termini di *Fokker - Planck*.

Seguendo la linea di pensiero di *Fokker - Planck* per la quale la *Master Equation* è la descrizione esatta di un generico sistema stocastico Markoviano chimico-fisico è intuitivamente ovvio che se possibile la descrizione statistica di potenza esatta va fatta a partire dalla *ME*. Tuttavia se il sistema è complesso ciò potrebbe non essere facile o nemmeno possibile. In questo caso, sempre che la matematica sia risolubile in forma chiusa, è utile avere comunque tale informazione statistica e la si puo' valutare dalla *FPE*, anche se si otterranno una media e una varianza del processo subottime.

Teorema 2.1. (*FPE*: Descrizione di Potenza ())**

Si consideri un'equazione di Fokker - Planck (scalare) della forma (2.10), con $A(x)$ e $B(x)$ funzioni differenziabili.

Valgano le seguenti ipotesi:

i) Sia lecito scambiare la derivata con il segno di integrale, ovvero

$$\int \frac{\partial}{\partial t} p(x, t) dt = \frac{\partial}{\partial t} \int p(x, t) dt \quad (2.13)$$

ii) Si possano trascurare i termini di frontiera del dominio di integrazione.

Allora,

a) Il momento (semplice) del primo ordine, dello stato, risulta

$$\frac{\partial \mathbb{E}[x]}{\partial t} = \mathbb{E}[A(x)] \quad (2.14)$$

b) Il momento (semplice) del secondo ordine risulta

$$\frac{\partial \mathbb{E}[x^2]}{\partial t} = 2 \mathbb{E}[x A(x)] + \mathbb{E}[B(x)] \quad (2.15)$$

Normalmente nei riferimenti bibliografici si trovano le formule riportate nel Teorema 2.1, ma non viene riportata la dimostrazione e non vengono fatte le ipotesi a priori che abbiamo riportato. Tuttavia tali ipotesi sono essenziali per ottenere i risultati (2.14) e (2.15). Riportiamo quindi di seguito la dimostrazione, parte del lavoro di tesi.

Dimostrazione ().**

Dimostriamo il punto a).

Ricordiamo la formula dell'aspettazione

$$\mathbb{E}[x] = \int_{-\infty}^{+\infty} x p(x, t) dx \quad (2.16)$$

Deriviamo rispetto al tempo ambo i membri dell'equazione (2.16) e usiamo l'ipotesi i)

$$\frac{\partial \mathbb{E}[x]}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{-\infty}^{+\infty} x p(x, t) dx \Big|_{\text{ipotesi i)} = \int_{-\infty}^{+\infty} x \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} dx = \quad (2.17)$$

Sostituiamo l'espressione della FPE

$$= \int_{-\infty}^{+\infty} x \left[- \frac{\partial [A(x) p(x, t)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [B(x) p(x, t)]}{\partial x^2} \right] dx \quad (2.18)$$

A questo punto integriamo per parti

$$\begin{aligned}
&= - \left\{ \left[A(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} A(x) p(x, t) \, dx \right\} \\
&+ \frac{1}{2} \left\{ \left[x \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial x} \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial t} \, dx \right\} \\
&= - \left[x A(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} + \frac{1}{2} \left[x \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial x} \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} \\
&- \left[B(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} + \mathbb{E}[A(x)]
\end{aligned} \tag{2.19}$$

Prendiamo in considerazione i primi tre termini, che di fatto sono termini di frontiera del dominio di integrazione. Per concludere la dimostrazione del punto a) si può procedere in due modi

i) si sfrutta l'ipotesi ii) del Teorema per la quale i termini di frontiera si trascurano a priori (quindi un'ipotesi a priori semplificativa).

ii) Si ipotizza di avere sempre a che fare con d.d.p. simmetriche e che tendono a zero agli estremi del dominio. Di sicuro, la d.d.p. tende a zero ad almeno un estremo del dominio in quanto essa è sommabile visto che per definizione, dalla Probabilità, deve risultare $\int_{-\infty}^{+\infty} p(x) \, dx = 1$. Non è invece scontato che in tutta la frontiera del dominio la d.d.p. tenda ad annullarsi (ad esempio la d.d.p. esponenziale vive solo in $[0, +\infty]$ e nell'estremo inferiore non è nulla). Se prendiamo però ad esempio una d.d.p. Gaussiana, molte volte utile in pratica, essa tende a zero ad entrambi gli estremi del dominio. Bisogna inoltre ipotizzare, affinché i primi tre limiti scompaiano, che i coefficienti $A(x)$ e $B(x)$ siano funzioni che crescono più lentamente di quanto la d.d.p. si annulli, in altri termini che siano in generale funzioni polinomiali e/o funzioni limitate (cosa che avviene spesso).

Con queste ultime ipotesi si conclude quindi la dimostrazione del punto a).

Dimostriamo il punto b).

Ricordiamo che il momento del secondo ordine è

$$\mathbb{E}[x^2] = \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 p(x, t) dx \quad (2.20)$$

Nelle stesse ipotesi del punto a), ossia sfruttando l'ipotesi i) del Teorema, deriviamo rispetto al tempo ambo i membri di (2.20)

$$\frac{\partial \mathbb{E}[x^2]}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 p(x, t) dx \Big|_{\text{ipotesi i)}} = \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} dx = \quad (2.21)$$

Come prima, sostituiamo la FPE e integriamo per parti

$$\begin{aligned} &= \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 \left[-\frac{\partial [A(x) p(x, t)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [B(x) p(x, t)]}{\partial x^2} \right] dx \\ &= - \left[x^2 A(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} + \int_{-\infty}^{+\infty} 2x A(x) p(x, t) dx \\ &+ \left[\frac{1}{2} x^2 \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial x} \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} x \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial x} dx \\ &= - \left[x^2 A(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} + \left[\frac{1}{2} x^2 \frac{\partial [B(x) p(x, t)]}{\partial x} \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} \\ &- \left[x B(x) p(x, t) \right] \Big|_{x=-\infty}^{x=+\infty} + \int_{-\infty}^{+\infty} 2x A(x) p(x, t) dx \\ &+ \int_{-\infty}^{+\infty} B(x) p(x, t) dx \end{aligned} \quad (2.22)$$

Per i primi tre termini che compaiono nel passaggio precedente, in quanto termini di frontiera, si applicano le stesse ipotesi fatte ai punti i) e ii) della dimostrazione del punto a).

Si conclude quindi anche la dimostrazione del punto b).

□

Osservazione 2.2.

Si sottolinea che il termine di diffusion, $B(x)$, dà contributo solo al momento

del secondo ordine e quindi alla varianza del processo. Questo indica che, il termine di *diffusion*, dà contributo solo alla parte di rumore stocastico del sistema.

2.3 Calcolo dei coefficienti dell'equazione di Fokker-Planck

In questa sottosezione presentiamo i metodi usati generalmente in pratica, per scrivere l'equazione di Fokker-Planck per sistemi stocastici in Chimica e Fisica.

Dalla definizione 2.1 è chiaro che il metodo più diretto nel calcolo della forma di *Fokker - Planck* sia quello di scrivere la *Master Equation* e ottenere le probabilità di transizione $W(\cdot|\cdot, t)$. Queste permettono di calcolare i primi due momenti di salto (termine di *drift* e termine di *diffusion* rispettivamente) che coincidono con i coefficienti della *FPE*. Un metodo alternativo per calcolare i coefficienti della *FPE* è il seguente

Sia $p(x, t|x_0, t_0)$ la soluzione della (2.7) con condizione iniziale $\delta(x - x_0)$. Ricordando, dalla formula di *Bayes* che

$$p(x_2, t_2) = \int_{-\infty}^{+\infty} p(x_2, t_2|x_1, t_1) p(x_1, t_1) dx_1 \quad (2.23)$$

è possibile costruire un processo di *Markov*, con probabilità di transizione $p(x_2, t_2|x_1, t_1)$, la cui distribuzione del primo ordine $p(x_1, t_1)$ può essere scelta arbitrariamente per un istante iniziale t_0 .

Scegliendo come soluzione di stato stazionario

$$p_s(x) = \frac{\text{costante}}{a_2(x)} \exp \left[2 \int_0^x \frac{a_1(x')}{a_2(x')} dx' \right] \quad (2.24)$$

il processo di *Markov* risulta stazionario e la *costante* va scelta in modo da rendere $p_s(x)$ una d.d.p.. Per sistemi *chiusi* la d.d.p. $p_s(x)$ può essere identificata, dalla Meccanica Statistica, come la distribuzione di probabilità all'equilibrio $p_{eq}(x)$. A questo punto, il momento di salto del primo ordine, $a_1(x)$ si può calcolare ricordando che

$$\frac{d\mathbb{E}[x](t)}{dt} = \mathbb{E}[a_1(x)](t) |_{\text{caso lineare}} \approx a_1(\mathbb{E}[x](t)) \quad (2.25)$$

L'equazione (2.25) è il tipico approccio deterministico della Teoria dei Sistemi solo che, anziché avere le variabili di stato si hanno le loro aspettative.

Infine, conoscendo dalla Meccanica Statistica la distribuzione all'equilibrio p_{eq} , si può calcolare dalla (2.24) la funzione $a_2(x)$.

2.4 Condizioni alla frontiera

In questo paragrafo specifichiamo i vari tipi di condizioni alla frontiera, che sono necessari per poter risolvere la FPE. Tali condizioni sono anche facilmente interpretabili in contesto biologico.

La *FPE* è un'equazione differenziale alle derivate parziali parabolica del secondo ordine e quindi per poter essere risolta (come per la maggior parte delle equazioni alle derivate parziali) necessita di conoscere la condizione iniziale ma anche le condizioni alla frontiera. Queste ultime sono le condizioni per le quali una generica variabile di stato (come ad esempio la posizione o la velocità di una particella o ancora il copy number di una data specie chimica) deve soddisfare alla frontiera della regione, in cui essa viene descritta.

Consideriamo, per presentare la teoria che gestisce le condizioni alla frontiera, il caso più generale ovvero la forma multivariata della *FPE*

$$\frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = - \sum_i \frac{\partial [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)]}{\partial x_i} + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 [B_{ij}(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)]}{\partial x_i \partial x_j} \quad (2.26)$$

Notiamo che l'equazione di *Fokker-Planck* può essere anche riscritta nella seguente forma

$$\frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \sum_i \frac{\partial \phi_i(\mathbf{x}, t)}{\partial x_i} = 0 \quad (2.27)$$

dove chiamiamo $\phi_i(\mathbf{x}, t)$ il *flusso* (o *corrente*) di probabilità, definito come

$$\phi_i(\mathbf{x}, t) \triangleq A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t) - \frac{1}{2} \sum_j \frac{\partial [B_{ij}(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)]}{\partial x_j} \quad (2.28)$$

Si nota che la *FPE* è, a tutti gli effetti, un'equazione di continuità (o di flusso). Ancora più intuitiva è la sua riscrittura in forma integrale. A questo proposito, consideriamo una regione di spazio R , dove agisce il generico sistema rappresentato dalla *FPE*, con frontiera $\partial R \triangleq S$. Definiamo quindi

$$\mathbb{P}[R, t] \triangleq \int_R p(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} \quad (2.29)$$

Ora deriviamo rispetto al tempo ambo i membri, supponendo che, per ipotesi, la derivata si possa scambiare con il segno di integrale (i.e. $\partial_t \int = \int \partial_t$) e utilizziamo la *FPE*

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{P}[R, t]}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial t} \int_R p(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} = \int_R \frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} d\mathbf{x} = \int_R - \sum_i \frac{\partial \phi_i(\mathbf{x}, t)}{\partial x_i} d\mathbf{x} \\ &= - \int_R \nabla \cdot \phi(\mathbf{x}, t) dR \end{aligned} \quad (2.30)$$

Si applica ora il Teorema della divergenza (o di Gauss) che permette di trasformare un integrale di volume, in un integrale di superficie, ottenendo

$$\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t]}{\partial t} = - \int_R \nabla \cdot \phi(\mathbf{x}, t) \, dR = - \int_S \mathbf{n} \cdot \phi(\mathbf{x}, t) \, dS = \text{Flusso}_S\{\phi(\mathbf{x}, t)\} \quad (2.31)$$

dove \mathbf{n} è il versore normale alla superficie $S = \partial R$ e uscente da essa. L'equazione (2.31) indica che la perdita totale di probabilità è data dall'integrale di superficie del flusso ϕ attraverso la frontiera $\partial R \triangleq S$.

Consideriamo ora due regioni adiacenti R_1 e R_2 separate da una superficie S_{12} e tali che $R_1 \cup R_2 = R$ e tali che $\partial R_1 \cap \partial R_2 = S_{12}$ e $\{\partial R_1 \cup \partial R_2\} \setminus S_{12} = \partial R \triangleq S$.

Siccome la *FPE* tratta processi con traiettorie continue (alla *Lindeberg*, si veda il Teorema 1.2), allora in un intervallo di tempo Δt sufficientemente breve, la probabilità di attraversare l'intersezione S_{12} delle due frontiere, passando da R_2 a R_1 (\mathbf{n} è quindi puntato da R_2 a R_1), può essere formalizzata dalla probabilità congiunta di essere in R_2 all'istante t e di essere in R_1 all'istante $t + \Delta t$, ovvero

$$\mathbb{P}[R_2 \rightarrow R_1, \text{in}[t, t + \Delta t]] = \int_{R_1} d\mathbf{x} \int_{R_2} p(\mathbf{x}, t + \Delta t; \mathbf{y}, t) \, d\mathbf{y} \quad (2.32)$$

Il flusso netto di probabilità da R_2 a R_1 si ottiene sottraendo da (2.32) la probabilità di attraversamento in verso opposto, dividendo per Δt e portando a zero l'intervallo di tempo, ossia

$$\text{Flusso netto}(S_{12}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{R_1} d\mathbf{x} \int_{R_2} [p(\mathbf{x}, t + \Delta t; \mathbf{y}, t) - p(\mathbf{y}, t + \Delta t; \mathbf{x}, t)] \, d\mathbf{y} \quad (2.33)$$

Notando inoltre che

$$\int_{R_1} d\mathbf{x} \int_{R_2} p(\mathbf{x}, t; \mathbf{y}, t) \, d\mathbf{y} = 0 \quad (2.34)$$

Sommando e sottraendo (2.34) a (2.33) e supponendo di poter portare, nella (2.33), il limite sotto il segno di integrale usando la definizione di derivata parziale possiamo riscrivere la (2.33) come segue

$$\text{Flusso netto}(S_{12}) = - \int_{R_1} d\mathbf{x} \int_{R_2} \left[\frac{\partial p(\mathbf{x}, t'; \mathbf{y}, t)}{\partial t'} - \frac{\partial p(\mathbf{y}, t'; \mathbf{x}, t)}{\partial t'} \right]_{t'=t} d\mathbf{y} \quad (2.35)$$

Definendo

$$p(\mathbf{x}, t; R_2, t) \triangleq \int_{R_2} p(\mathbf{x}, t; \mathbf{y}, t) \, d\mathbf{y} \quad (2.36)$$

e utilizzando l'equazione di *Fokker - Planck* nella forma (2.27) si ottiene

$$\text{Flusso netto}(S_{12}) = - \int_{R_1} \sum_i \frac{\partial \phi_i(\mathbf{x}, t; R_2, t)}{\partial x_i} d\mathbf{x} + \int_{R_2} \sum_i \frac{\partial \phi_i(\mathbf{y}, t; R_1, t)}{\partial y_i} d\mathbf{y} \quad (2.37)$$

Proponiamoci ora di convertire gli integrali (di volume) in integrali di superficie. A questo proposito, osserviamo che l'integrale di superficie su S_2 scompare in quanto coinvolge la d.d.p. $p(\mathbf{x}, t; R_2, t)$ con \mathbf{x} n  in R_2 n  nella sua frontiera (a meno di eventuali sottoinsiemi di misura nulla). Anche l'integrale di superficie su S_1 scompare per analoghi motivi. Rimane l'integrale di superficie su S_{12} in quanto, intuitivamente, il contributo dell'integrazione si trova nella frontiera di entrambe le regioni. Possiamo riassumere quanto visto nel seguente risultato

Teorema 2.2.

Per un sistema (particella, molecola, ...) descritto da una FPE il flusso netto di transito da una regione R_2 ad una regione R_1 adiacenti, risulta essere

$$\text{Flusso netto}(R_2 \rightarrow R_1) = \text{Flusso netto}(S_{12})$$

$$\begin{aligned} &= \int_{S_{12}} \mathbf{n} \cdot \{ \phi(\mathbf{x}, t; R_1, t) + \phi(\mathbf{x}, t; R_2, t) \} dS \\ &|_{\mathbf{x} \in \{R_1 \cup R_2\}} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{R_1} d\mathbf{x} \int_{R_2} [p(\mathbf{x}, t + \Delta t; \mathbf{y}, t) - p(\mathbf{y}, t + \Delta t; \mathbf{x}, t)] d\mathbf{y} \\ &= \int_{S_{12}} \mathbf{n} \cdot \phi(\mathbf{x}, t) dS \end{aligned} \quad (2.38)$$

dove \mathbf{n} ha verso da R_2 a R_1 .

Abbiamo fatto vedere la costruzione del Teorema precedente, in quanto costruttiva per comprendere il concetto di flusso, nell'ambito dell'equazione di *Fokker-Planck*. Infatti   bene prendere domestichezza con tale interpretazione per riuscire a ragionare agevolmente in termini di condizioni ai bordi (frontiera) e nell'ottica di poter risolvere in forma chiusa la *FPE*, ma anche per imporre, proprio tramite le condizioni alla frontiera, vincoli modellistici che possono essere molto importanti nella scrittura di un generico modello.

2.4.1 Condizioni alla frontiera: casi significativi

In questa sottosezione presentiamo i vari tipi di condizioni alla frontiera, cercando, almeno per alcuni, di identificarli in possibili contesti reali come ad esempio il contesto biologico.

i) Barriera riflettente

Supponiamo di considerare un costituente biologico all'interno di una cellula che si può muovere (una proteina, l'mRNA, un organello, ...) ma non può abbandonare la cellula, dove identifichiamo con R il citosol e con $\partial R \triangleq S$ la membrana plasmatica. In questo caso, dunque, è intuitivo asserire che il flusso attraverso S debba essere nullo. In termini formali

$$\mathbf{n} \cdot \phi(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \quad \forall \mathbf{x} \in S, \text{ con } \mathbf{n} \text{ normale ad } S \quad (2.39)$$

Imponendo questo vincolo, la particella quando arriva alla frontiera della regione, viene riflessa indietro (all'interno nuovamente della regione).

b) Barriera assorbente

Supponiamo di avere una particella all'interno di una data regione R con frontiera S e che essa venga rimossa dalla regione R una volta raggiunta la sua frontiera S . In contesto biologico potremmo, ad esempio, pensare a dei composti cellulari che nascono all'interno della cellula e che ad un certo punto devono fuoriuscirne (senza più trattenersi dentro) attraversando la membrana plasmatica (S). Questo è analogo a dire che la probabilità di permanere in qualsiasi punto della frontiera, ad un qualsiasi istante di tempo, sia nulla, i.e

$$p(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \quad \forall \mathbf{x} \in S \quad (2.40)$$

c) Condizioni con discontinuità alla frontiera

Può accadere che entrambi i termini di *drift*, A_i e di *diffusion* B_{ij} della *FPE* siano discontinui alla frontiera S della regione di interesse R , ma con possibilità di libero movimento attraverso S . Allora si ha

$$\mathbf{n} \cdot \phi(\mathbf{x})|_{S^+} = \mathbf{n} \cdot \phi(\mathbf{x})|_{S^-} \quad (2.41)$$

$$p(\mathbf{x})|_{S^+} = p(\mathbf{x})|_{S^-} \quad (2.42)$$

dove S^+ e S^- indicano i limiti nell'intorno sinistro e destro rispettivamente della superficie S .

d) Condizioni periodiche ai bordi

Si assume che il processo abbia luogo in un intervallo $[a, b]$ per il quale gli estremi si identificano tra di loro. Questo avviene, ad esempio, quando una particella si muove di moto periodico con traiettoria una curva chiusa. Formalmente si ha

$$\lim_{x \rightarrow b^-} p(x, t) = \lim_{x \rightarrow a^+} p(x, t) \quad (2.43)$$

$$\lim_{x \rightarrow b^-} \phi(x, t) = \lim_{x \rightarrow a^+} \phi(x, t) \quad (2.44)$$

Oppure, se i coefficienti della *FPE* sono periodici, si possono porre le seguenti condizioni

$$A(b, t) = A(a, t) \quad (2.45)$$

$$B(b, t) = B(a, t) \quad (2.46)$$

e) Condizioni “prescritte” alla frontiera

Nell'ipotesi in cui il coefficiente di diffusione, $B(x, t)$, si annulli alla frontiera, allora il tipo di condizione ai bordi è in automatico prescritta. Supponiamo infatti che il moto di una data particella avvenga solo per $x > a$. Se è garantita la condizione di *Lipschitz* (si veda Teorema 3.8 capitolo 3, di esistenza e unicità) per il termine di drift e diffusione in $x = a$ e $\sqrt{B(x, t)}$ è differenziabile in $x = a$ allora, banalmente, si ha

$$\partial_x B(a, t) = 0 \quad (2.47)$$

Di conseguenza la seguente *SDE*

$$dx(t) = A(x, t) dt + \sqrt{B(x, t)} dW(t) \quad (2.48)$$

ammette soluzioni.

In questo caso particolare, la soluzione è determinata dal segno del termine di *drift* delimitando quindi due casi distinti

e.a) Condizione di uscita alla frontiera

In questo caso si ha

$$A(a, t) < 0 \quad (2.49)$$

Se il termine di *drift* è negativo alla frontiera (i.e. in $x = a$) allora, ricordando che per ipotesi il termine di *diffusion* scompare ai bordi, la *SDE* diventa

$$dx = A(a, t) dt \quad (2.50)$$

Per cui, dato il segno negativo di $A(a, t)$ la derivata di $x(t)$ è negativa. Nell'ipotesi di fissare, per semplicità nel caso unidimensionale, un verso di percorrenza che identifica la crescita per $x > a$, se la particella arriva ad a da

sinistra continuerà a procedere per $x < a$. Da qui il nome di “condizione di uscita alla frontiera” (o “exit boundary”).

e.b) Condizione di entrata alla frontiera

In questo caso si ha

$$A(a, t) > 0 \quad (2.51)$$

Con una disquisizione esattamente analoga al caso precedente, se consideriamo una particella posta alla sinistra di $x = a$ che giunge ad $x = a$, essa verrà costretta a permanere nella regione $x > a$, dato il segno della derivata di $x(t)$ in $x = a$. Se viceversa, una particella è posta alla sinistra di $x = a$ e giunge in essa, allora sempre per il segno della derivata di $x(t)$, entrerà nella regione $x > a$; da qui il nome di “condizione di entrata alla frontiera” (o “entrance boundary”).

e.c) Condizioni naturali alla frontiera

In questo caso si ha

$$A(a, t) = 0 \quad (2.52)$$

di conseguenza una particella che raggiunge $x = a$ vi rimane indefinitamente. Si può dimostrare che questa non è una condizione fisicamente raggiungibile. Tale condizione prende anche il nome di “natural boundary”.

f) Condizione di frontiera all’infinito

Per le condizioni di bordo all’infinito si suppone che sia la d.d.p. che la sua derivata siano abbastanza regolari all’infinito (cioè non oscillino troppo rapidamente all’infinito), e cioè che si abbia

$$\lim_{x \rightarrow \infty} p(x, t) = 0 \quad (2.53)$$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \partial_x p(x, t) = 0 \quad (2.54)$$

Sotto queste ipotesi possiamo distinguere due casi

i) Condizione di barriera riflettente all’infinito

$$\phi(\pm\infty, t) = 0 \quad (2.55)$$

ii) Condizione di frontiera periodica all’infinito

$$\phi(+\infty, t) = \phi(-\infty, t) \quad (2.56)$$

2.4.2 Condizioni alla frontiera: caso multivariato

Accenniamo le condizioni ai bordi per la *FPE* nel caso multivariato, sia in avanti che all'indietro.

Si consideri una superficie di frontiera \mathbf{S} , una normale, \mathbf{n} , alla superficie e un flusso probabilistico ϕ . Nel caso di barriera riflettente si ha

$$\mathbf{n} \cdot \phi = 0 \quad \text{su } \mathbf{S} \quad (2.57)$$

nel caso di barriera assorbente

$$p(\mathbf{x}, t) = 0 \quad \mathbf{x} \in \mathbf{S} \quad (2.58)$$

E' da osservare che in problemi pratici alcune parti della frontiera possono essere riflettenti e altre assorbenti.

Per quanto concerne le condizioni ai bordi per la *FPE* all'indietro si possono dimostrare (si veda ad esempio [36], [10]) le seguenti condizioni

i) Nel caso di *barriera assorbente*

$$p(\mathbf{x}, t | \mathbf{x}', t') = 0 \quad \mathbf{x}' \in \mathbf{S} \quad (2.59)$$

ii) Nel caso di *barriera riflettente*

$$\sum_{i,j} n_i B_{ij}(\mathbf{x}') \frac{\partial p(\mathbf{x}, t | \mathbf{x}', t')}{\partial y_j} = 0 \quad \mathbf{x}' \in \mathbf{S} \quad (2.60)$$

2.5 Soluzione stazionaria per *FPE*

Mostriamo il caso di *FPE* stazionaria in quanto, molto spesso, è di interesse lato applicativo valutare la soluzione stazionaria.

Nel caso di processi di *Markov* stazionari i coefficienti di *drift* e di *diffusion* della *FPE* sono tempo invarianti. In tal caso se interessa valutare la soluzione stazionaria¹ (i.e. la d.d.p. è tempo invariante) l'equazione di *Fokker Planck* diventa un'equazione differenziale ordinaria della seguente forma

$$\frac{d[A(x) p_s(x)]}{dx} - \frac{1}{2} \frac{d^2[B(x) p_s(x)]}{dx^2} = 0 \quad (2.61)$$

¹Si nota che la *FPE* può avere più soluzioni e in particolare la soluzione stazionaria è una soluzione laddove la d.d.p. è tempo invariante.

Riscritta come equazione di flusso si ha

$$\frac{d\phi(x)}{dx} = 0 \quad (2.62)$$

La soluzione, in termini di flusso, è immediata e indica che il flusso deve essere costante

$$\phi(x) = \text{costante} \quad (2.63)$$

Supponiamo che il processo, scalare, esista nell'intervallo (a, b) . In questo caso deve ovviamente essere che

$$\phi(a) = \phi(x) = \phi(b) = \phi \quad , \forall x \in (a, b) \quad (2.64)$$

Se, in particolare, le condizioni alla frontiera sono riflettenti, allora deve essere $\phi = 0 \quad \forall x \in (a, b)$. Se le condizioni ai bordi non sono riflettenti, allora per (2.64) devono essere periodiche. Indaghiamo i due possibili casi di condizioni alla frontiera.

a) Flusso nullo

Nell'ipotesi di barriera riflettente abbiamo visto che $\phi = 0 \quad \forall x \in (a, b)$. In questo caso la soluzione stazionaria, banalmente, risulta

$$p_s(x) = \frac{\mathcal{N}}{B(x)} \exp \left[2 \int_a^x \frac{A(x')}{B(x')} dx' \right] \quad (2.65)$$

dove \mathcal{N} è una costante normalizzante tale da rendere $p_s(x)$ effettivamente una d.d.p. nell'intervallo (a, b) e cioè tale che $\int_a^b p_s(x) dx = 1$.

b) Condizioni periodiche alla frontiera

In questo caso $\phi \neq 0$ e si ha

$$A(x) p_s(x) - \frac{1}{2} \frac{d[B(x) p_s(x)]}{dx} = \phi \quad (2.66)$$

Il flusso ϕ non è arbitrario, anzi deve soddisfare le condizioni

$$p_s(a) = p_s(b) \quad (2.67)$$

$$\phi(a) = \phi(b) \quad (2.68)$$

Per semplicità definiamo

$$\psi(x) \triangleq \exp \left[2 \int_a^x \frac{A(x')}{B(x')} dx' \right] \quad (2.69)$$

Si può quindi dimostrare che la soluzione, stazionaria, della *FPE* risulta

$$p_s(x) = p_s(a) \left[\frac{\int_a^x \frac{1}{\psi(x')} \frac{B(b)}{\psi(b)} dx' + \int_x^b \frac{1}{\psi(x')} \frac{B(a)}{\psi(a)} dx'}{\frac{B(x)}{\psi(x)} \int_a^b \frac{1}{\psi(x')} dx'} \right] \quad (2.70)$$

2.5.1 Soluzione stazionaria *FPE*: caso multivariato

Accenniamo il caso di soluzione stazionaria nel caso a più variabili.

Manipolando il flusso di probabilità, nel caso multidimensionale, è possibile dimostrare che si può pervenire alla seguente quantità

$$G_i(A, B, \mathbf{x}) \triangleq \frac{\partial \log(p_s(\mathbf{x}))}{\partial x_i} = \sum_k B_{ik}^{-1} \left[2A_k(\mathbf{x}) - \sum_j \frac{\partial B_{kj}(\mathbf{x})}{\partial x_j} \right] \quad (2.71)$$

Si dimostra che tale forma è valida se è garantita la condizione

$$\frac{\partial G_i}{\partial x_j} = \frac{\partial G_j}{\partial x_i} \quad (2.72)$$

A questo punto si può dimostrare (si veda ad esempio [36], [13] per approfondimenti) che la soluzione stazionaria del caso multidimensionale risulta

$$p_s(\mathbf{x}) = \exp \left\{ \int_0^x \mathbf{G}(A, B, \mathbf{x}) \cdot d\mathbf{x} \right\} \quad (2.73)$$

dove l'argomento dell'esponenziale

$$\phi(\mathbf{x}) \triangleq - \int_0^x \mathbf{G}(A, B, \mathbf{x}') \cdot d\mathbf{x} \quad (2.74)$$

è chiamato *potenziale*.

2.6 Metodo delle Autofunzioni

In questa sezione presentiamo il metodo delle autofunzioni per processi omogenei. E' un metodo di soluzione della FPE che in alcuni casi può essere molto utile.

Il metodo delle autofunzioni di una *FPE* è un metodo che può essere molto utile per risolvere l'equazione di *Fokker - Planck* per un processo omogeneo a barriera riflettente o assorbente. Tuttavia può necessitare di strumenti matematici non sempre ricorrenti (se non in alcuni specifici campi come, ad esempio, quello della Fisica moderna) come i polinomi di *Hermite* o di *Laguerre*, che sono utili per risolvere particolari casi di interesse pratico (come il noto modello di *Ornstein-Uhlenbeck*).

Supponiamo di considerare una *FPE* in avanti con barriera riflettente e

con soluzione stazionaria la d.d.p. $p_s(x)$. La FPE , scalare, sia quindi della forma

$$\frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial [A(x) p(x, t)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [B(x) p(x, t)]}{\partial x^2} \quad (2.75)$$

Definiamo una funzione $q(x, t)$ tale che

$$p(x, t) = p_s(x) q(x, t) \quad (2.76)$$

Si puo' dimostrare che la funzione $q(x, t)$ è di fatto una d.d.p. che soddisfa una FPE all'indietro del tipo

$$\frac{\partial q(x, t)}{\partial t} = A(x) \frac{\partial q(x, t)}{\partial x} + \frac{1}{2} B(x) \frac{\partial^2 q(x, t)}{\partial x^2} \quad (2.77)$$

Si suppone, inoltre, che le soluzioni siano della forma

$$p(x, t) = P_\lambda(x) e^{-\lambda t} \quad (2.78)$$

$$q(x, t) = Q_\lambda(x) e^{-\lambda t} \quad (2.79)$$

con $P_\lambda(x)$ e $Q_\lambda(x)$ autofunzioni.

Immediatamente, per semplice sostituzione diretta, si vede che tali autofunzioni soddisfano le seguenti equazioni alle autofunzioni

$$-\partial_x [A(x) P_\lambda(x)] + \frac{1}{2} \partial_x^2 [B(x) P_\lambda(x)] = -\lambda P_\lambda(x) \quad (2.80)$$

$$A(x) \partial_x Q_{\lambda'}(x) + \frac{1}{2} B(x) \partial_x^2 Q_{\lambda'}(x) = -\lambda' Q_{\lambda'}(x) \quad (2.81)$$

Si puo' dimostrare che le autofunzioni $P_\lambda(x)$ e $Q_{\lambda'}(x)$ formano un sistema bi-ortogonale ossia

$$\int_a^b P_\lambda(x) Q_{\lambda'}(x) dx = \delta_{\lambda\lambda'} \quad (2.82)$$

dove $\delta_{\lambda\lambda'}$ è un delta di Kronecker.

E' immediato vedere che per $\lambda = \lambda' = 0$ si ottiene la soluzione stazionaria e cioè

$$P_0(x) = p_s(x) \quad (2.83)$$

$$Q_0(x) = 1 \quad (2.84)$$

Con questo metodo alle autofunzioni e sfruttando la proprietà di ortogonalità è possibile scrivere la soluzione della *FPE* in termini di autofunzioni come segue

$$p(x, t) = \sum_{\lambda} A_{\lambda} P_{\lambda}(x) e^{-\lambda x} \quad (2.85)$$

In questo modo si vede che il coefficiente A_{λ} si può ricavare come segue

$$\int_a^b Q_{\lambda}(x) p(x, 0) dx = A_{\lambda} \quad (2.86)$$

Utilizzando il metodo delle autofunzioni con condizione iniziale $p(x, 0|x_0, 0) = \delta(x - x_0)$, si ottiene

$$A_{\lambda} = \int_a^b Q_{\lambda}(x) \delta(x - x_0) dx = Q_{\lambda}(x_0) \quad (2.87)$$

Perciò la soluzione, applicando la (2.85), risulta la seguente

$$p(x, t|x_0, 0) = \sum_{\lambda} P_{\lambda}(x) Q_{\lambda}(x_0) e^{-\lambda t} \quad (2.88)$$

Finora abbiamo trattato il metodo delle autofunzioni con barriera riflettente. Nel caso di barriera assorbente si procede come segue: $P_{\lambda}(x)$ e $Q_{\lambda}(x)$ vengono definiti esattamente come nel caso di barriera riflettente.

Il metodo delle autofunzioni è estendibile anche al caso multivariato (per approfondimenti sul metodo delle autofunzioni si vedano ad esempio [36], [10]).

2.7 Cambio di variabile

Accenniamo alla procedura del cambio di variabile per un sistema nella forma di Fokker-Planck. Consideriamo una *FPE* nella variabile x_i della forma multivariata

$$\partial_t p(\mathbf{x}, t) = - \sum_i \partial_i [A_i(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \partial_i \partial_j [B_{ij}(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t)] \quad (2.89)$$

Supponiamo di voler fare il seguente cambio di variabile

$$y_i = g_i(\mathbf{x}_i) \quad (2.90)$$

dove g_i sono funzioni differenziabili. Dall'analisi in più variabili la formula di cambiamento di variabile è un diffeomorfismo e fa uso dello Jacobiano. Chiamiamo $\tilde{p}(\tilde{\mathbf{x}}, t)$ la d.d.p. tale che $p(\mathbf{x}, t) \rightarrow \tilde{p}(\tilde{\mathbf{x}}, t)$. Formalmente si può scrivere

$$\tilde{p}(\tilde{\mathbf{x}}, t) = p(\mathbf{x}, t) \left| \frac{\partial(x_1, \dots, x_n)}{\partial(y_1, \dots, y_n)} \right| \quad (2.91)$$

2.8 Detailed Balance

Riportiamo il concetto del bilancio dettagliato, utile per processi di natura fisica.

Il *detailed balance* è una versione fisica del fatto che soluzioni stazionarie dell'equazione di *Fokker-Planck* comportano la scomparsa del flusso di probabilità.

Definizione 2.2. (Detailed Balance)

Un processo di Markov soddisfa il detailed balance se nel contesto stazionario ogni possibile transizione è bilanciata dalla transizione inversa.

La formalizzazione del *bilancio dettagliato* non è di intuitiva comprensione, soprattutto nel cercare di contestualizzarla in un generico caso pratico. Perciò, prima di rendere rigorosa la trattazione vediamo un semplice, ma istruttivo, caso concreto. Consideriamo un gas di particelle di posizione \mathbf{x} e velocità \mathbf{v} . In questa situazione, la transizione del sistema può essere scritta nella forma $(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) \rightarrow (\mathbf{x}', \mathbf{v}', t + \tau)$. La transizione inversa non è semplicemente data dalla sostituzione delle variabili con apice, con quelle senza e viceversa. Bisogna tenere conto anche del fatto che, essendo la transizione inversa, le velocità cambiano di segno. Di conseguenza, la trasformazione opposta risulta: $(\mathbf{x}', -\mathbf{v}', t) \rightarrow (\mathbf{x}, -\mathbf{v}, t + \tau)$.

Il principio del *detailed balance* vuole l'uguaglianza tra le d.d.p. congiunte stazionarie della transizione diretta e inversa del processo: $p_s(\mathbf{x}', \mathbf{v}', \tau; \mathbf{x}, \mathbf{v}, 0) = p_s(\mathbf{x}, -\mathbf{v}, \tau; \mathbf{x}', -\mathbf{v}', 0)$. Per un processo di *Markov* si può riscrivere, in termini di d.d.p. condizionate, l'uguaglianza precedente come segue: $p(\mathbf{x}', \mathbf{v}', \tau | \mathbf{x}, \mathbf{v}, 0) p_s(\mathbf{x}, \mathbf{v}) = p(\mathbf{x}, -\mathbf{v}, \tau | \mathbf{x}', -\mathbf{v}', 0) p_s(\mathbf{x}', -\mathbf{v}')$. In questo caso le probabilità condizionate si applicano al corrispondente processo di Markov omogeneo (che al limite diventa stazionario).

Possiamo ora formalizzare il principio del *detailed balance*. Si consideri una generica variabile x_i che, sotto inversione temporale, si può trasformare nella variabile “duale” secondo le seguenti regole

$$x_i \rightarrow \epsilon_i x_i \quad (2.92)$$

$$\epsilon_i = \pm 1 \quad (2.93)$$

a seconda che la variabile i -esima sia dispari (si associa il segno negativo) o pari² (si associa il segno positivo). Nell'esempio applicativo di introduzione, la variabile x è pari, mentre la variabile v è dispari.

Secondo le regole (2.92) e (2.93), il *detailed balance* diventa

$$p_s(\mathbf{x}, t + \tau; \mathbf{x}', t) = p_s(\epsilon \mathbf{x}', t + \tau; \epsilon \mathbf{x}, t) \quad (2.94)$$

dove, banalmente, $\epsilon \mathbf{x} = (\epsilon_1 x_1, \epsilon_2 x_2, \dots)$.

Imponendo $\tau = 0$ nella (2.94) si ottiene

$$\delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') p_s(\mathbf{x}') = \delta(\epsilon \mathbf{x} - \epsilon \mathbf{x}') p_s(\epsilon \mathbf{x}) \quad (2.95)$$

Nella (2.95) le due funzioni delta sono uguali in quanto è coinvolto solo un cambiamento di segno. Una conseguenza del *detailed balance* risulta quindi

$$p_s(\mathbf{x}) = p_s(\epsilon \mathbf{x}) \quad (2.96)$$

Infine, riscrivendo la (2.94) in termini di probabilità condizionata si ha

$$p(\mathbf{x}, \tau | \mathbf{x}', 0) p_s(\mathbf{x}') = p(\epsilon \mathbf{x}', \tau | \epsilon \mathbf{x}, 0) p_s(\mathbf{x}) \quad (2.97)$$

2.8.1 Detailed Balance: conseguenze

Riportiamo le principali conseguenze dovute al detailed balance nei seguenti casi: aspettazione, correlazione, covarianza e densità spettrale di potenza. Trattiamo brevemente anche il caso di pluralità di soluzioni stazionarie. Infine riportiamo un risultato che collega i coefficienti della ME e della FPE con il principio del detailed balance.

a) Aspettazione stazionaria

$$\mathbb{E}_s[\mathbf{x}] = \epsilon \mathbb{E}_s[\mathbf{x}] \quad (2.98)$$

di conseguenza tutte le variabili dispari hanno aspettazione nulla.

b) Correlazione

$$\mathbf{r}_s(\tau) = \mathbb{E}_s[\mathbf{x}(\tau) \mathbf{x}^T(0)] = \epsilon \mathbb{E}_s[\mathbf{x}(0) \mathbf{x}^T(\tau)] \quad (2.99)$$

Quindi

$$\mathbf{r}_s(\tau) = \epsilon \mathbf{r}_s^T(\tau) \epsilon \quad (2.100)$$

²si intende nel senso delle funzioni; pari se $f(-x) = f(x)$, dispari se $f(-x) = -f(x)$.

Per la matrice di covarianza si ha quindi

$$\sigma \epsilon = \epsilon \sigma \quad (2.101)$$

c) Densità spettrale di potenza

$$S(\omega) = \epsilon S^T(\omega) \epsilon \quad (2.102)$$

c) Pluralità di soluzioni

Nel caso esistessero più soluzioni stazionarie di un processo di *Markov*, esiste una forma più debole del *detailed balance* (2.94) che, nel caso di due soluzioni, si scrive

$$p_s^1(\mathbf{x}, t + \tau; \mathbf{x}', t) = p_s^2(\epsilon \mathbf{x}', t + \tau; \epsilon \mathbf{x}, t) \quad (2.103)$$

dove gli apici 1 e 2 corrispondono alle due possibili soluzioni stazionarie. Tale situazione può verificarsi nel caso in cui una variabile sia dispari, in condizioni di inversione temporale, ma non cambi nel tempo; per esempio un campo elettrico costante agisce sempre allo stesso modo.

Presentiamo infine un risultato che delinea le condizioni che collegano i coefficienti della *ME* e della *FPE* con il principio del *Detailed Balance*.

Teorema 2.3.

Consideriamo un sistema descritto dalla Master Equation e dalla Fokker - Planck Equation. Condizioni necessarie e sufficienti affinché per i coefficienti $W(\cdot|\cdot)$ della ME e i coefficienti $A(\cdot)$ e $B(\cdot)$ della FPE si abbia, per un processo di Markov omogeneo, una soluzione stazionaria che soddisfi il principio del Detailed Balance sono le seguenti

$$W(\mathbf{x}|\mathbf{x}') p_s(\mathbf{x}') = W(\epsilon \mathbf{x}'|\epsilon \mathbf{x}) p_s(\mathbf{x}) \quad (2.104)$$

$$\epsilon_i A_i(\epsilon \mathbf{x}) p_s(\mathbf{x}) = -A_i(\mathbf{x}) p_s(\mathbf{x}) + \sum_j \frac{\partial [B_{ij}(\mathbf{x}) p_s(\mathbf{x})]}{\partial x_i} \quad (2.105)$$

$$\epsilon_i \epsilon_j B_{ij}(\epsilon \mathbf{x}) = B_{ij}(\mathbf{x}) \quad (2.106)$$

Osservazione 2.3.

Le condizioni espresse nel Teorema 2.3 si semplificano, se si hanno tutte variabili dispari, cioè nel caso in cui $\epsilon_i = +1 \forall i$ (è immediato ricavare tale forma). In questo caso la condizione (2.105) coincide esattamente con la definizione di flusso di probabilità ϕ , nullo in contesto stazionario.

2.9 Conclusioni

Abbiamo indagato, a livello introduttivo, la teoria dell'equazione di *Fokker - Planck*. Siamo partiti dalla costruzione effettuata da *Adriaan Fokker*, solitamente scelta come linea di pensiero nelle applicazioni, di visione alternativa a quella di *Chapman - Kolmogorov* (Appendice B). Abbiamo rivisitato la *FPE* in forma di equazione di flusso che permette di gestire in modo sicuramente più agevole le problematiche inerenti le condizioni alla frontiera. E' stata rimarcata, anche con enfasi nel contesto biologico, la potenziale importanza, della corretta scelta delle condizioni alla frontiera, nella definizione di un modello nella forma di *FPE*, nonché la loro importanza nella soluzione dell'equazione. Si sono indagati i metodi più utilizzati per esplicitare la soluzione della *FPE* e infine si è accennato il principio del *Detailed Balance* spesso utile, in contesti applicativi.

E' da precisare che in ogni caso molti altri aspetti importanti, ma non interessanti nel contesto del lavoro di Tesi, non sono stati indagati, come ad esempio: *first passage problems*, *exit problems*,

Per un approfondimento di tali argomentazioni si consigliano, ad esempio, i seguenti riferimenti: [36], [11], [13], [10].

Capitolo 3

Equazioni Differenziali Stocastiche

"In strutture matematiche perfettamente costruite, i matematici trovano lo stesso tipo di bellezza che altri trovano in brani musicali incantevoli, o in architetture magnifiche".

(Kiyoshi Itô)

In questo capitolo presentiamo un'introduzione alla teoria dell'integrale stocastico di Itô, di Stratonovich e delle Equazioni Differenziali Stocastiche (SDE). Viene inoltre presentata l'importante corrispondenza tra l'equazione di Fokker-Planck e l'equazione differenziale stocastica.

3.1 Introduzione

In questo paragrafo presentiamo il due modello che costituisce il prototipo di equazione differenziale stocastica e che spesso torna utile in ulteriori parti della teoria (e.g. la teoria di Fokker-Planck).

3.1.1 Modello di Langevin

In questa sottosezione riportiamo il primo prototipo di equazione differenziale stocastica: l'equazione di Langevin.

Nel 1908 Paul Langevin, pochi anni dopo il contributo di Einstein, propose un nuovo metodo per la descrizione del moto browniano (moto disordinato delle particelle in ambiente fluido). Di fatto, l'approccio proposto da Langevin, fu molto più semplice di quello di Einstein e, tuttavia, il risultato finale risulta sostanzialmente equivalente. In sostanza il modello si basa sul noto secondo principio della dinamica per il quale $F = ma$. Langevin descrisse il movimento di una singola particella, che si muove di moto browniano, facendo l'ipotesi che la forza fosse costituita da due distinti contributi:

- **Forza viscosa di “trascinamento” (drag):** $f_d = -\gamma \frac{dx}{dt}$ dove $\gamma = 6\pi\nu R$ per una sfera di raggio R che si muove di moto lento in un fluido con viscosità ν dove si ipotizza un flusso di Stokes (i.e. un flusso in un fluido dove sono dominanti le forze viscosse rispetto a quelle convettive e dove il numero di Reynolds, Re , è ridotto: $Re < 1$).
- **Forza di fluttuazione stocastica:** $f_r(t)$, dovuta ai continui urti tra le molecole e per la quale non è nota quasi nessuna informazione a priori.

Dalla fisica newtoniana è immediato scrivere il modello

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -\gamma \frac{dx}{dt} + f_r(t) \quad (3.1)$$

Ricordiamo ora due semplici identità

$$\frac{d x^2}{dt} = 2x \frac{dx}{dt} \quad (3.2)$$

$$\frac{d^2 x^2}{dt^2} = 2 \frac{dx}{dt} + 2x \frac{d^2 x}{dt^2} \quad (3.3)$$

Usando le identità (3.2) e (3.3) nella (3.1) si ottiene

$$\frac{m}{2} \frac{d^2 x^2}{dt^2} - m v^2 = -\frac{\gamma}{2} \frac{d x^2}{dt} + x f_r(t) \quad (3.4)$$

Langevin rimarca che, dal momento che la forza stocastica, $f_r(t)$, è, potenzialmente, fortemente irregolare, allora l'equazione (3.4) non è differenziabile nel senso ordinario.

Mediando l'equazione (3.4) per un grande numero di particelle simili

in moto browniano e nelle stesse condizioni fisiche, si ottiene la seguente equazione

$$\frac{m}{2} \frac{d^2 \mathbb{E}[x^2]}{dt^2} - \mathbb{E}[m v^2] = -\frac{\gamma}{2} \frac{d \mathbb{E}[x^2]}{dt} + \mathbb{E}[x f_r(t)] \quad (3.5)$$

Per procedere, nel trovare una soluzione all'equazione (3.5), presentiamo un utile teorema che deriva dalla meccanica statistica classica, derivato principalmente dalla teoria cinetica dei gas (esso si può formulare in termini di meccanica classica o anche in modo più articolato in termini Hamiltoniani; nel seguito presenteremo la formulazione classica). Grazie alla teoria sviluppata da Van'toff (di cui si fa cenno nel capitolo 1) è possibile estendere il suo utilizzo anche nell'ambito di sistemi in soluzioni diluite.

Teorema 3.1. (Teorema di equipartizione dell'energia)

L'energia cinetica media di un sistema di molecole gassose (o un sistema fluido in soluzione diluita) all'equilibrio risulta essere

$$\mathbb{E}[m v^2] = K_B T \quad (3.6)$$

dove K_B è la costante di Boltzmann ($K_B \simeq 1.38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$) e T è la temperatura assoluta.

Tramite il risultato precedente, si ipotizza di poter trascurare la cross-correlazione $\mathbb{E}[x f_r(t)]$ a causa della forte irregolarità della forza stocastica $f_r(t)$. In questo modo l'equazione (3.5) si semplifica nella forma seguente

$$m \frac{d^2 \mathbb{E}[x^2]}{dt^2} + \gamma \frac{d \mathbb{E}[x^2]}{dt} = 2 K_B T \quad (3.7)$$

Integrando una volta l'equazione (3.7) si ottiene

$$\frac{d \mathbb{E}[x^2]}{dt} = \frac{2 K_B T}{\gamma} + C e^{-\frac{\gamma}{m} t} \quad (3.8)$$

Langevin procede notando che, siccome a livello sperimentale $\frac{\gamma}{m} \approx 10^8 \text{ Hz}$ allora il contributo dell'esponenziale può essere trascurato; con tale approssimazione ed integrando ancora una volta si ottiene

$$\mathbb{E}[x^2] - \mathbb{E}[x_0^2] = 2 \frac{K_B T}{\gamma} t = 2 D t \quad (3.9)$$

dove si è utilizzata la costante di Einstein: $D = \frac{K_B T}{\gamma}$.

E' da menzionare il fatto che l'approccio di Langevin è fortemente approssimante la realtà, infatti invece di includere l'effetto di un numero di variabili ulteriori dell'ordine di 10^{23} , descrittivi la dinamica delle molecole, *Langevin* riassume tutto il loro contributo nell'unico termine stocastico $f_r(t)$, portando così ad un'unica equazione descrivente il modello della dinamica della singola particella, che si muove di moto browniano.

3.2 Necessità di un nuovo tipo di integrale

In questa sezione presentiamo un paradosso che sta alla base dell'interpretazione stocastica dell'equazione di Langevin secondo l'usuale calcolo integrale (alla Riemann e alla Lebesgue). Questo portò Itô alla definizione di un nuovo integrale.

Il modello ottenuto da Langevin è così importante perchè, come già sottolineato più volte, rappresenta il prototipo di equazione differenziale stocastica (*SDE*) e può essere considerato un po' come l'origine di una nuova branca matematica: il calcolo stocastico. Generalizzando il modello di *Langevin* (tenendo conto di eventuali dipendenze non lineari dallo stato), si ottiene in termini generali la seguente *SDE*

$$\frac{dx}{dt} = A(x, t) + B(x, t) \eta(t) \quad (3.10)$$

dove $\eta(t)$ è un rumore bianco delta correlato, ossia $r_\eta(t_1, t_2) = \delta(t_1 - t_2)$. Ci si aspetta che l'equazione (3.10) sia integrabile e di conseguenza che la funzione $u(t) \triangleq \int_0^t \eta(t') dt'$ esista. Osservando che $u(t)$ è continua essa può essere descritta da un'equazione di *Fokker-Planck*. Seguendo questa linea di pensiero e calcolando i coefficienti della *FPE*, si può dimostrare che questi sono: $A(u_0, t) = 0$ (termine di drift) e $B(u_0, t) = 1$ (termine di diffusion). La *FPE* così ottenuta è esattamente quella che descrive il processo di Wiener (si veda l'appendice A per approfondimenti sul processo di *Wiener*), ossia della forma (A.37). E' quindi dimostrato che

$$u(t) = \int_0^t \eta(t') dt' = W(t) \quad (3.11)$$

Quindi l'integrale del rumore bianco è il processo di Wiener.

Il paradosso consiste proprio nel fatto che l'integrale di $\eta(t)$ è il processo di Wiener $W(t)$ che, come mostrato nell'appendice A, non risulta essere a variazione finita (infatti la varianza di un processo di *Wiener* tende a divergere

nel tempo (si veda l'appendice A). Quest'ultima osservazione porta al fatto che, matematicamente parlando, l'equazione di Langevin nella forma (3.10) non può esistere. A questo proposito riscriviamo tale equazione in forma integrale

$$x(t) - x(t_0) = \int_{t_0}^t A(x(t'), t') dt' + \int_{t_0}^t B(x(t'), t') \eta(t') dt' \quad (3.12)$$

Definiamo inoltre il differenziale del processo di *Wiener* come: $dW(t) = W(t + dt) - W(t) = \eta(t) dt$. Dalla forma integrale (3.12) si evince che il problema precedentemente sollevato si accentra nel secondo integrale

$$\int_{t_0}^t B(x(t'), t') dW(t') \quad (3.13)$$

Considerando infatti la classica definizione di integrazione stocastica in media quadratica (si veda A.16), la funzione B è integrabile, nel senso di *Lebesgue-Stieltjes*, se la misura $dW(t) = \eta(t) dt$ risulta essere a variazione limitata (si veda l'appendice A), ma abbiamo precedentemente accennato che il processo di *Wiener* è a variazione infinita. La soluzione al problema si ottiene definendo un nuovo tipo di integrale: l'integrale stocastico di $It\bar{o}$. In questo modo la forma integrale dell'equazione (3.10) assume significato.

Nell'ottica di definire l'integrale di $It\bar{o}$ e dare quindi un senso all'integrale (3.13), l'equazione di Langevin in forma differenziale (la forma integrale è già ben posta una volta definito l'integrale di $It\bar{o}$) è matematicamente più ben posta se scritta nella seguente forma (ai differenziali)

$$dx = A(x, t) dt + B(x, t) \eta(t) dt = A(x, t) dt + B(x, t) dW(t) \quad (3.14)$$

3.3 L'integrale stocastico

In questo paragrafo presentiamo l'integrale stocastico. Riportiamo la costruzione dell'integrale di $It\bar{o}$ e la sua definizione formale. Vediamo inoltre una definizione alternativa all'integrale di $It\bar{o}$ ossia l'integrale di Stratonovich. Vengono infine enunciati i risultati più significativi del calcolo stocastico.

Per costruire l'integrale stocastico di $It\bar{o}$ consideriamo una funzione del tempo arbitraria, $f(t)$, il processo di Wiener $W(t)$ e definiamo l'integrale stocastico $\int_{t_0}^t f(t') dW(t')$ come un particolare integrale di Stieltjes. A questo punto suddividiamo l'intervallo di integrazione $[t_0, t]$ in n sottointervalli

$[t_{i-1}, t_i]$ tali che $t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_{i-1} \leq t_i \leq \dots \leq t_{n-1} \leq t$. Definiamo ora, all'interno di ogni intervallino $[t_{i-1}, t_i]$ un istante intermedio τ_i (non necessariamente fissato nel punto medio dell'intervallo) tale che $t_{i-1} \leq \tau_i \leq t_i$. L'integrale stocastico è definito come un opportuno limite (che in seguito specificheremo) della somma parziale

$$S_n = \sum_{i=1}^n f(\tau_i) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \quad (3.15)$$

Come si denota facilmente, la somma S_n dipende dalla scelta di τ_i . Quello che fece Itô fu quello di scegliere $f(\tau_i) = W(\tau_i)$; in questo modo, ricordando le proprietà del processo di Wiener (in particolare l'autocorrelazione di $W(t)$; si veda l'appendice A) si ottiene

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[S_n] &= \mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^n W(\tau_i) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \right] \\ &= \sum_{i=1}^n [\min(\tau_i, t_i) - \min(\tau_i, t_{i-1})] = \sum_{i=1}^n (\tau_i - t_{i-1}) \end{aligned} \quad (3.16)$$

A questo punto è possibile scegliere per τ_i

$$\tau_i = \lambda t_i + (1 - \lambda) t_{i-1} \quad , \lambda \in [0, 1], \forall i \quad (3.17)$$

Con tale posizione possiamo dare la definizione formale di Integrale stocastico di Itô.

Definizione 3.1. (Integrale stocastico di Itô)

Sia $f(t)$ un arbitraria funzione continua e sia $W(t)$ il processo di Wiener. Ponendo nella (3.17) $\lambda = 0$ si sceglie $\tau_i = t_{i-1}$ (ossia si fa coincidere l'istante intermedio τ_i con l'estremo inferiore del corrispettivo sottointervallo $[t_{i-1}, t_i]$). L'integrale stocastico secondo Itô della funzione $f(t)$ si definisce come segue

$$I \int_{t_0}^t f(t') dW(t') \triangleq ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{i=1}^n f(t_{i-1}) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \right\} \quad (3.18)$$

dove $ms - \lim$ è un limite in media quadratica (si veda la definizione A.13, dell'Appendice A).

Diamo ora un'importante definizione, utile per ottenere diversi risultati nella teoria di Itô.

Definizione 3.2. (Funzione non anticipante)

Una funzione $f(t)$ è detta non anticipante se $\forall s, t$ tali che $t < s$, $f(t)$ è statisticamente indipendente da $W(s) - W(t)$. In altre parole una funzione non anticipante è indipendente dal comportamento futuro all'istante t del processo di Wiener.

Alcuni esempi di funzioni non anticipanti sono

- $W(t)$ (per l'indipendenza degli incrementi)
- $I \int_{t_0}^t F(W(t')) dW(t')$
- $I \int_{t_0}^t G(t') dW(t')$ (per $G(t)$ non anticipante)

3.3.1 Un caso particolare: $I \int_{t_0}^t W(t') dW(t')$

Si vuole calcolare il seguente integrale di Itô

$$I \int_{t_0}^t W(t') dW(t') \quad (3.19)$$

dove la funzione integranda è a sua volta un processo di Wiener. A questo proposito è facile dimostrare che

$$S_n = \frac{1}{2} [W^2(t) - W^2(t_0)] - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (\Delta W_i)^2 \quad (3.20)$$

Si può inoltre verificare che la media dell'ultimo termine dell'equazione (3.20) è data da

$$\mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^n (\Delta W_i)^2 \right] = \sum_{i=1}^n \mathbb{E} [(W_i - W_{i-1})^2] = t - t_0 \quad (3.21)$$

In linea con il calcolare il limite in media quadratica si può dimostrare il seguente risultato

$$\mathbb{E} \left[\left(\sum_{i=1}^n (W_i - W_{i-1})^2 - (t - t_0) \right)^2 \right] \rightarrow 0 \quad \text{per } n \rightarrow \infty \quad (3.22)$$

Di conseguenza

$$ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n (W_i - W_{i-1})^2 = t - t_0 \quad (3.23)$$

Possiamo quindi concludere

$$I \int_{t_0}^t W(t') dW(t') = \frac{1}{2} [W^2(t) - W^2(t_0) - (t - t_0)] \quad (3.24)$$

Osservazione 3.1.

Se si fosse effettuato il calcolo dell'integrale (3.19) con la classica teoria dell'integrale di Reimann non si sarebbe ottenuto il termine aggiuntivo $(t - t_0)$. Quest'ultimo è presente nell'integrale di Itô in quanto $|\Delta W(t)|$ è quasi sempre (quasi, in quanto è un limite in media quadratica) di ordine $t^{1/2}$ e di conseguenza, termini del secondo ordine in $\Delta W(t)$ non scompaiono al limite (come accadrebbe nel calcolo integrale ordinario).

Per ultimo è banale, ricordando i risultati sul processo di Wiener (si veda l'Appendice A) il calcolo dell'aspettazione dell'integrale (3.19)

$$\mathbb{E} \left[I \int_{t_0}^t W(t') dW(t') \right] = \frac{1}{2} [\mathbb{E}[W^2(t)] - \mathbb{E}[W^2(t_0)] - (t - t_0)] = 0 \quad (3.25)$$

Per ulteriori approfondimenti sulle dimostrazioni dei risultati precedenti si faccia riferimento a [36], [11].

3.3.2 L'integrale stocastico di Stratonovich

Riportiamo l'integrale stocastico di Stratonovich che rappresenta un'alternativa alla formalizzazione alla Itô. Questo integrale, contrariamente a quello di Itô soddisfa alle regole del calcolo integrale convenzionale.

Stratonovich propose un integrale stocastico alternativo a quello di Itô laddove il termine $(t - t_0)$ (visto nel sottoparagrafo precedente) non compare. Infatti, tale integrale stocastico soddisfa alle regole ordinarie del calcolo.

Definizione 3.3. (Integrale stocastico di Stratonovich)

Sia $f(x, t)$ una funzione arbitraria e sia $W(t)$ il processo di Wiener. L'integrale stocastico di Stratonovich si definisce come segue

$$\begin{aligned} S \int_{t_0}^t f(x(t'), t') dW(t') &= \\ &= ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n f\left(\frac{x(t_i) + x(t_{i-1})}{2}, t_{i-1}\right) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \end{aligned} \quad (3.26)$$

Se si applica tale integrale al caso visto nel paragrafo precedente si ottiene

$$\begin{aligned}
S \int_{t_0}^t W(t') dW(t') \\
&= ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n \frac{W(t_i) - W(t_{i-1})}{2} [W(t_i) - W(t_{i-1})] \\
&= \frac{1}{2} [W^2(t) - W^2(t_0)]
\end{aligned} \tag{3.27}$$

Come anticipato, il termine $t - t_0$ non compare.

E' da precisare che l'integrale di Stratonovich è formalmente meno rigoroso e corretto rispetto a quello di Itô (la motivazione di ciò esula dagli scopi introduttivi del lavoro di tesi).

3.3.3 Principali risultati dell'integrale stocastico di Itô

Vengono enunciati i principali risultati della teoria dell'integrale di Itô, molto utili per effettuare calcoli stocastici in problemi applicativi.

Teorema 3.2.

Sia $f(t)$ una funzione arbitraria e sia $W(t)$ il processo di Wiener. Vale allora

$$\begin{aligned}
I \int_{t_0}^t f(t') dW(t')^{2+N} &= ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n G(t_{i-1}) \Delta W_i^{2+N} \\
&= \begin{cases} \int_{t_0}^t f(t') dt' & \text{per } N = 0 \\ 0 & \text{per } N > 0 \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.28}$$

Osservazione 3.2.

i) In termini riassuntivi il Teorema 3.2 può essere letto in questo senso:

$$dW(t)^2 = dt \tag{3.29}$$

$$dW(t)^{2+N} = 0 \text{ (per } N > 0) \tag{3.30}$$

ii) Il risultato precedente è valido solo per l'integrale di Itô e non di Stratonovich.

iii) Si può dimostrare che

$$I \int_{t_0}^t f(t') dt' dW(t') = ms - \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n G(t_{i-1}) \Delta W_i \Delta t_i = 0 \tag{3.31}$$

Questo risultato è utile per osservare che, nel calcolo stocastico, il modo più facile di procedere è ricordarsi che l'infinitesimo $dW(t)$ è di ordine $\frac{1}{2}$ e gli infinitesimi di ordine maggiore di uno si trascurano.

Teorema 3.3. (Esistenza)

Sia $f(t)$ una funzione non anticipante e continua in un intervallo chiuso $[t_0, t]$. Allora l'integrale

$$I \int f(t') dW(t')$$

esiste.

Teorema 3.4. (Integrazione di polinomi)

Sia $W(t)$ il processo di Wiener. Allora

$$I \int_{t_0}^t W(t')^n dW(t') = \frac{1}{n+1} [W(t)^{n+1} - W(t_0)^{n+1}] - \frac{n}{2} \int_{t_0}^t W(t)^{n-1} dt \quad (3.32)$$

Teorema 3.5. (Regola di differenziazione)

Sia $f(W(t), t)$ una funzione che a sua volta è funzione del processo di Wiener, $W(t)$ e del tempo. Sia inoltre f differenziabile. Allora il differenziale di f è dato da

$$df(W(t), t) = \left(\frac{\partial f}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial W^2} \right) dt + \frac{\partial f}{\partial W} dW(t) \quad (3.33)$$

Di seguito, riportiamo la dimostrazione in quanto costruttiva. Infatti, vedremo che è corollario del Teorema 3.2 e rappresenta un'applicazione della metodologia di ragionamento presentata al punto iii) dell' Osservazione 3.2.

Dimostrazione.

Scriviamo il differenziale totale della funzione $f(W(t), t)$, arrendoci al secondo ordine

$$\begin{aligned} df(W(t), t) &= \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial t^2} + \frac{\partial f}{\partial W} dW(t) \\ &+ \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial W^2} dW(t)^2 + \frac{\partial^2 f}{\partial W \partial t} dt dW(t) + \dots \end{aligned} \quad (3.34)$$

Si usano ora le regole: $dt^2 \rightarrow 0$, $dt dW(t) \rightarrow 0$, $dW(t)^2 = dt$ (dal Teorema 3.2 e dall'Osservazione 3.2, punto iii)). In questo caso tutte le potenze di ordine elevato scompaiono e la dimostrazione è quindi conclusa. \square

Teorema 3.6. (Regola della media)

Sia $f(t)$ una funzione non anticipante e sia $W(t)$ il processo di Wiener. Allora

$$\mathbb{E} \left[\int_{t_0}^t f(t') dW(t') \right] = 0 \quad (3.35)$$

Presentiamo la dimostrazione anche di questo risultato in quanto banale, e quindi utile, per prendere domestichezza con l'applicazione della definizione di funzione anticipatrice e di integrale di Itô.

Dimostrazione.

Dall'ipotesi per la quale $f(t)$ è non anticipante e tenendo conto della definizione di integrale di Itô, banalmente si ha

$$\mathbb{E} \left[\sum_{i=1}^n G(t_{i-1}) dW(t') \right] = \sum_{i=1}^n \mathbb{E}[G(t_{i-1})] \mathbb{E}[\Delta W_i] = 0 \quad (3.36)$$

\square

Osservazione 3.3.

Notiamo che la Regola della media non vale per l'integrale di Stratonovich, in quanto il valore di $f(t)$ non è valutato nell'estremo inferiore degli intervalli di suddivisione, presentati nella costruzione dell'integrale stocastico, bensì nel loro punto medio. Per questo motivo, non si può escludere a priori la presenza di correlazione tra $f(t)$ e ΔW_i .

Teorema 3.7. (Regola di Correlazione)

Siano $f(t)$ e $h(t)$ funzioni non anticipanti arbitrarie ma continue. Allora la correlazione fra i loro integrali di Itô è data da

$$\mathbb{E} \left[\int_{t_0}^t f(t') dW(t') \int_{t_0}^t h(t') dW(t') \right] = \int_{t_0}^t \mathbb{E}[f(t') h(t')] dt' \quad (3.37)$$

Spesso nel calcolo stocastico capita di avere come argomenti, della funzione integranda, dei delta di Dirac che sono funzione di uno degli estremi di integrazione. A questo proposito si possono dimostrare i due seguenti risultati

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t) \delta(t - t_1) dt = f(t_1) \quad (3.38)$$

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t) \delta(t - t_2) dt = 0 \quad (3.39)$$

Essi corrispondono a concentrare tutto il “peso” di una funzione delta nell’estremo inferiore di integrazione e “peso” nullo nell’estremo superiore.

Per quanto concerne l’integrale di Stratonovich si dimostrano invece i seguenti risultati

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t) \delta(t - t_1) dt = \frac{1}{2} f(t_1) \quad (3.40)$$

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t) \delta(t - t_2) dt = \frac{1}{2} f(t_2) \quad (3.41)$$

In questo caso è chiaro che i delta hanno lo stesso peso ad entrambi gli estremi.

Per ulteriori approfondimenti sul calcolo stocastico e per le dimostrazioni dei risultati fin qui presentati si vedano, ad esempio, [36], [11].

3.4 Equazioni Differenziali Stocastiche (SDE)

In questo paragrafo presentiamo la teoria delle equazioni differenziali stocastiche secondo Itô e secondo Stratonovich. In particolare riportiamo la corrispondenza tra le due rappresentazioni. Presentiamo, infine, l’importante corrispondenza tra la formulazione di Fokker-Planck e la formulazione in termini di equazione differenziale stocastica per un generico sistema.

Premettiamo che l’integrale di Itô è una rappresentazione matematica più soddisfacente rispetto a quello di Stratonovich. Tuttavia, esso è nato per gestire problemi (e quindi sistemi) che presentano come sorgente stocastica un processo di Wiener, quindi, di fatto, una sorgente bianca. Ora, nei sistemi biologici, normalmente, può essere una forte approssimazione considerare il rumore delta correlato. In generale, i sistemi biologici sono descritti da rumore colorato (il rumore bianco non esiste nella realtà). Comunque, esistono

sistemi biologici per i quali il rumore vero ha una bassa correlazione e di conseguenza l'utilizzo dell'interpretazione di Itô non è da scartare a priori. E' da notare che l'integrale di Stratonovich è, come già accennato precedentemente, un integrale costruito per funzionare come nel calcolo ordinario e di conseguenza è in grado di gestire anche rumori colorati. Tuttavia, non è possibile costruire la teoria classica delle *SDE*, in modo formale, con l'integrale di Stratonovich (come già precisato, la motivazione esula dagli scopi introduttivi del lavoro di tesi). Quello che si fa, è costruire la teoria con l'approccio di Itô e trovare in seguito una corrispondenza con l'integrale di Stratonovich. C'è anche da specificare il fatto che, dalla Master Equation è possibile derivare in modo metodico l'equazione di Fokker Planck e da quest'ultima è possibile passare direttamente (tramite un opportuno Teorema) alla rappresentazione in termini di equazione differenziale stocastica, con sorgente un processo di Wiener.

Dopo la precedente disquisizione introduttiva sulle *SDE* diamo la seguente definizione

Definizione 3.4. (Equazione Differenziale Stocastica di Itô)

Sia $x(t)$ una funzione e sia $W(t)$ il processo di Wiener. La funzione $x(t)$ soddisfa l'equazione differenziale stocastica (SDE) di Itô definita come

$$dx(t) = a(x(t), t) dt + b(x(t), t) dW(t) \quad (3.42)$$

se $\forall t, t_0$ si ha che

$$x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t a(x(t'), t') dt' + \int_{t_0}^t b(x(t'), t') dW(t') \quad (3.43)$$

Dalla teoria delle equazioni ordinarie ricordiamo che, il teorema che garantisce, fissata la condizione iniziale, l'esistenza e l'univocità della soluzione è il Teorema di *Cauchy*. In questo ambito, garantire l'univocità significa che, per un data funzione $\hat{W}(t)$ del processo di Wiener $W(t)$, la soluzione della *SDE* è unica. Esiste un Teorema che garantisce l'esistenza e l'unicità della soluzione di una *SDE* secondo Itô; lo presentiamo di seguito.

Teorema 3.8. (SDE secondo Itô: esistenza e unicità)

Considerata una SDE secondo Itô della forma (3.42), una soluzione non anticipante esiste ed è unica, in un intervallo $[t_0, t]$ se valgono le seguenti condizioni:

i) *Condizione di Lipschitz*: $\forall x, y$ e $\forall t \in [t_0, t]$, $\exists K$ tale che

$$|a(x_1, t) - a(x_2, t)| + |b(x_1, t) - b(x_2, t)| \leq K |x_1 - x_2| \quad (3.44)$$

ii) *Condizione di "crescita"*: $\exists K$ tale che $\forall t \in [t_0, t]$

$$|a(x, t)|^2 + |b(x, t)|^2 \leq K^2 (1 + |x|^2) \quad (3.45)$$

Osservazione 3.4.

Quasi tutte le SDE di interesse applicativo soddisfano la condizione di Lipschitz; tuttavia, non tutte le casistiche che si possono presentare in pratica soddisfano la condizione di crescita. Questo non implica la non esistenza della soluzione, ma implica che, probabilmente, la soluzione tende a diventare infinita con il passare del tempo.

Presentiamo ora un importante risultato caratterizzante in termini Markoviani la soluzione della SDE

Teorema 3.9.

La soluzione $x(t)$ dell'equazione differenziale stocastica secondo Itô (3.42) è un processo di Markov.

Giustificazione empirica.

La soluzione $x(t)$ è non anticipante, di conseguenza $W(t)$ per $t > t_0$ è indipendente da $x(t)$ per $t < t_0$. Siccome $x(t)$ è di fatto generata da $W(t)$, si evince che $x(t)$ per $t > t_0$ è indipendente da $x(t)$ per $t < t_0$, da cui la Markovianità. \square

Riportiamo di seguito un risultato molto utile nel calcolo stocastico per risolvere diversi problemi concreti.

Teorema 3.10. (Formula di Itô)

Si consideri una generica funzione $f(\cdot)$ di $x(t)$, ovvero $f(x(t))$, e sia $W(t)$ il processo di Wiener. Allora

$$\begin{aligned} df(x(t)) = & \left\{ a(x(t), t) f'(x(t)) + \frac{1}{2} b^2(x(t), t) f''(x(t)) \right\} dt \\ & + b(x(t), t) f'(x(t)) dW(t) \end{aligned} \quad (3.46)$$

Riportiamo la dimostrazione in quanto costruttiva: infatti, alle volte, puo' essere agevole risolvere problemi concreti applicando direttamente la facile procedura dimostrativa.

Dimostrazione.

Sviluppiamo $f(x(t))$ al secondo ordine con Taylor e al posto del differenziale $dx(t)$ sostituiamo l'espressione di SDE (3.42)

$$\begin{aligned}
df(x(t)) &= f(x(t) + dx(t)) - f(x(t)) \\
&= f'(x(t))dx(t) + \frac{1}{2} f''(x(t)) d^2x(t) + \dots \\
&= f'(x(t))\{a(x(t), t) dt + b(x(t), t) dW(t)\} \\
&\quad + \frac{1}{2} f''(x(t)) b^2(x(t), t) d^2W(t) + \dots
\end{aligned} \tag{3.47}$$

Ricordando le regole sui differenziali, eliminiamo i contributi di ordine più alto e concludiamo dunque la dimostrazione. \square

Osservazione 3.5.

Dalla formula di Itô si evince che il cambio di variabile non è soggetto alle regole del calcolo ordinario, a meno che $f(x(t))$ non sia lineare in $x(t)$.

Osservazione 3.6.

Le regole utili per il calcolo differenziale che permettono di eliminare i contributi di ordine superiore sono le seguenti

$$dW_i(t) dW_j(t) = \delta_{ij} dt \tag{3.48}$$

$$dW_i(t)^{2+N} = 0 \quad (N > 0) \tag{3.49}$$

$$dW_i(t) dt = 0 \tag{3.50}$$

$$dt^{1+N} = 0 \quad (N > 0) \tag{3.51}$$

Enunciamo, a breve, uno dei più importanti risultati di tutta la teoria: un teorema che rivela una corrispondenza tra equazione differenziale stocastica ed equazione di Fokker-Planck. Ci si puo' domandare del perchè di tale importanza: ebbene la risposta è presto detta. Ad un Ingegnere, tra tutte le forme di equazioni presentate (*ME*, *FPE*, *SDE*), per descrivere i modelli stocastici markoviani, dovrebbe saltare all'occhio soprattutto la forma di equazione differenziale stocastica. Questo perchè, innanzitutto, la *SDE* permette di ottenere direttamente l'andamento delle variabili di stato di un sistema, mentre sia la *ME* che la *FPE* permettono di inferire direttamente

sulla densità di probabilità delle variabili di stato. Non è un mistero che i riscontri sperimentali siano in termini di variabili di stato (è la variabile di stato che si misura e non la d.d.p.) e il riscontro sperimentale è un importante strumento che permette di avere un feedback sull'accertare la capacità del modello di essere fedele alla realtà del fenomeno ed, in caso contrario (ossia nel caso in cui il modello non descriva bene la realtà sperimentale) permette di avere un input nell'aggiustare a posteriori il modello. Inoltre, nell'ottica di effettuare identificazione (cioè identificare i parametri di un modello, data la struttura) uno strumento utile può essere il filtro di Kalman (che permette di identificare, oltre che predire, stimare o interpolare) e questo perchè tale filtro è proprio in forma di *SDE*. Inoltre, in questi anni, è sempre andata crescendo la formazione di una nuova disciplina: la Biologia Sintetica. Questa ha lo scopo di ricostruire in modo artificiale circuiti genici già esistenti oppure circuiti anche differenti da quelli che si trovano in natura, ad esempio migliorati. In questa prospettiva, assieme all'esigenza di modellizzare è necessario applicare anche le teorie del controllo. In questo, ancora una volta, la forma *SDE* è di certo quella più vincente.

L'iter procedurale che si segue per portare un modello nella forma di *SDE* (a meno di ipotizzarne la forma corretta grazie ad eventuali informazioni a priori oppure *ansatz*¹) è il seguente:

- Costruire un modello di equazioni biochimiche che descrivono il modello biologico.
- Tradurre il modello di equazioni biochimiche in termini di Master Equation, ottenendo così una formulazione matematica del sistema allo studio.
- Calcolare, dalla Master Equation, la corrispondente equazione di Fokker - Planck.
- Dalla equazione di Fokker - Planck ottenere (tramite il Teorema di corrispondenza presentato in seguito) la corrispondente equazione differenziale stocastica.

Di seguito riportiamo un importante Teorema che mette in connessione la scrittura in termini di *Fokker-Planck* con quella in termini di *SDE*.

¹per “*ansatz*” si intende un'ipotesi a priori fatta seguendo il “buon senso”, applicata in una certa formulazione matematica, e per la quale a posteriori se ne dimostra la rigorosa correttezza.

Teorema 3.11. (Corrispondenza tra *SDE* e *FPE*)

Considerando un sistema markoviano scalare, usando la formula di Itô si ha la seguente corrispondenza fra l'equazione differenziale stocastica secondo Itô e l'equazione di Fokker-Planck.

$$dx = a(x(t), t) dt + b(x(t), t) dW(t) \quad (3.52)$$

\Updownarrow

$$\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = - \frac{\partial [a(x(t), t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [b^2(x(t), t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x^2} \quad (3.53)$$

Osservazione 3.7.

i) *E' immediata l'estensione al caso multivariato.*

$$d\mathbf{x} = \mathbf{a}(\mathbf{x}(t), t) dt + \mathbf{b}(\mathbf{x}(t), t) d\mathbf{W}(t) \quad (3.54)$$

\Updownarrow

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(\mathbf{x}, t|x_0, t_0)}{\partial t} = & - \frac{\partial [\mathbf{a}(\mathbf{x}(t), t) p(\mathbf{x}, t|x_0, t_0)]}{\partial \mathbf{x}} \\ & + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 [\mathbf{b}(\mathbf{x}(t), t) \mathbf{b}^T(\mathbf{x}(t), t) p(\mathbf{x}, t|x_0, t_0)]}{\partial x_i \partial x_j} \end{aligned} \quad (3.55)$$

ii) *La stessa equazione di Fokker-Planck è identificata da tutte quelle matrici $\tilde{\mathbf{b}}$ tali che $\tilde{\mathbf{b}}\tilde{\mathbf{b}}^T$ sia uguale a $\mathbf{b}\mathbf{b}^T$. Perciò, detta \mathbf{T} matrice ortogonale, cioè tale che $\mathbf{T}\mathbf{T}^T = 1$, l'equazione differenziale stocastica*

$$d\mathbf{x} = \mathbf{a}(\mathbf{x}(t), t) dt + \mathbf{b}(\mathbf{x}(t), t) \mathbf{T}^T(t) d\mathbf{W}(t) \quad (3.56)$$

corrisponde alla medesima equazione di Fokker-Planck (3.55).

3.4.1 Equazione differenziale stocastica secondo Stratonovich

Riportiamo l'utilizzo dell'integrale di Stratonovich per definire l'equazione differenziale stocastica. Richiamiamo, inoltre, un'utile corrispondenza tra l'interpretazione dell'*SDE* secondo Itô e dell'*SDE* secondo Stratonovich.

Tramite l'asulio dell'integrale di *Stratonovich* è possibile definire l'equazione differenziale stocastica, secondo *Stratonovich*, in forma integrale

$$x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t \alpha(x(t'), t') dt' + S \int_{t_0}^t \beta(x(t'), t') dW(t') \quad (3.57)$$

E' possibile dimostrare una corrispondenza tra l'interpretazione alla *Itô* e quella alla *Stratonovich*. A questo proposito, si assume $x(t)$ come soluzione anche della seguente equazione differenziale stocastica secondo *Itô*

$$dx(t) = a(x(t), t) dt + b(x(t), t) dW(t) \quad (3.58)$$

La connessione tra le due interpretazioni corrisponderà, perciò, con la dimostrazione dell'esistenza di un opportuno legame tra i coefficienti $\alpha(x(t), t)$, $\beta(x(t), t)$ e i coefficienti $a(x(t), t)$, $b(x(t), t)$, rispettivamente.

Il legame tra le due coppie di coefficienti si trova valutando la connessione tra l'integrale di *Itô* $\int_{t_0}^t b(x(t'), t') dW(t')$ e l'integrale di *Stratonovich* $S \int_{t_0}^t \beta(x(t'), t') dW(t')$. Si può dimostrare, abbastanza agilmente, che tale connessione risulta essere

$$\begin{aligned} S \int_{t_0}^t \beta(x(t'), t') dW(t') &= \int_{t_0}^t \beta(x(t'), t') dW(t') \\ &+ \frac{1}{2} \int_{t_0}^t b(x(t'), t') \partial_x \beta(x(t'), t') dt' \end{aligned} \quad (3.59)$$

scegliendo

$$\alpha(x, t) = a(x, t) - \frac{1}{2} b(x, t) \partial_x b(x, t) \quad (3.60)$$

$$\beta(x, t) = b(x, t) \quad (3.61)$$

si nota che la *SDE* secondo *Itô*

$$dx = a(x(t), t) dt + b(x(t), t) dW(t) \quad (3.62)$$

è identica alla *SDE* secondo *Stratonovich*

$$dx = [a(x(t), t) - \frac{1}{2} b(x(t), t) \partial_x b(x(t), t)] dt + b(x(t), t) dW(t) \quad (3.63)$$

e viceversa, la *SDE* secondo *Stratonovich*

$$dx = \alpha(x(t), t) dt + \beta(x(t), t) dW(t) \quad (3.64)$$

è equivalente alla *SDE* secondo *Itô*

$$dx = [\alpha(x(t), t) + \frac{1}{2} \beta(x(t), t) \partial_x \beta(x(t), t)] dt + \beta(x(t), t) dW(t) \quad (3.65)$$

Osservazione 3.8.

i) Si può dimostrare che per il cambio di variabile per la SDE secondo Stratonovich valgono le regole usuali del calcolo ordinario.

ii) Per una SDE secondo Itô multivariata

$$d\mathbf{x} = \mathbf{A}(\mathbf{x}(t), t) dt + \mathbf{B}(\mathbf{x}(t), t) d\mathbf{W}(t) \quad (3.66)$$

i corrispondenti coefficienti di Stratonovich sono

$$A_i^s = A_i - \frac{1}{2} \sum_{j,k} B_{kj} \partial_k B_{ij} \quad (3.67)$$

$$B_{ij}^s = B_{ij} \quad (3.68)$$

iii) Una SDE secondo Stratonovich (nel caso multivariato)

$$d\mathbf{x} = \mathbf{A}^s(\mathbf{x}(t), t) dt + \mathbf{B}^s(\mathbf{x}(t), t) d\mathbf{W}(t) \quad (3.69)$$

corrisponde alla seguente FPE

$$\partial_t p = - \sum_i \partial_i [A_i^s p] + \frac{1}{2} \sum_{i,j,k} \partial_i \{B_{ik}^s \partial_j [B_{jk}^s p]\} \quad (3.70)$$

3.5 Dipendenza dalla condizione iniziale e dai parametri

Mostriamo per la SDE dei risultati ben noti nella teoria delle equazioni differenziali ordinarie.

Teorema 3.12.

Se le funzioni che ricorrono in una SDE della forma (3.42) dipendono in modo continuo dai parametri, allora la soluzione dipende anch'essa in modo continuo dai parametri.

Presentiamo ora il risultato per il quale la soluzione di una SDE dipende continuamente dalle condizioni iniziali.

Teorema 3.13.

Sia l' SDE della forma

$$dx = a(\lambda, x, t) dt + b(\lambda, x, t) dW(t) \quad (3.71)$$

con condizioni iniziali

$$x(t_0) = c(\lambda) \quad (3.72)$$

dove λ è un parametro e sia $x(\lambda, t)$ la soluzione. Valgano inoltre le seguenti ipotesi

i)

$$st - \lim_{\lambda \rightarrow \lambda_0} c(\lambda) = c(\lambda_0) \quad (3.73)$$

ii)

$$st - \lim_{\lambda \rightarrow \lambda_0} \left\{ \sup_{\substack{|x| \leq N \\ t \in [t_0, t]}} [|a(\lambda, x, t) - a(\lambda_0, x, t)| + |b(\lambda, x, t) - b(\lambda_0, x, t)|] \right\} = 0 \quad (3.74)$$

iii) $\exists K$, indipendente da λ , tale che

$$|a(\lambda, x, t)|^2 + |b(\lambda, x, t)|^2 \leq K^2 (1 + |x|^2) \quad (3.75)$$

Allora

$$st - \lim_{\lambda \rightarrow \lambda_0} \left\{ \sup_{t \in [t_0, t]} |x(\lambda, t) - x(\lambda_0, t)| \right\} = 0 \quad (3.76)$$

Osservazione 3.9.

i) Il limite (3.76) attesta che per $\lambda \rightarrow \lambda_0$, la probabilità che la massima deviazione su un intervallo $[t_0, t]$ tra $x(\lambda, t)$ e $x(\lambda_0, t)$ sia non nullo tende a zero.

ii) La dipendenza dalle condizioni iniziali viene raggiunta lasciando i coefficienti a e b indipendenti dal parametro λ .

3.6 Conclusioni

Abbiamo visto che ci sono due tipologie di Integrali stocastici. L'integrale di *Stratonovich* è un integrale che sta alle regole del calcolo ordinario, mentre l'integrale di $It\bar{o}$ è un nuovo integrale costruito opportunamente per tenere conto della misura rispetto al processo di Wiener. Di fatto, nel contesto del loro utilizzo nell'ambito delle equazioni differenziali stocastiche, solitamente si utilizza l'approccio di $It\bar{o}$ e, se necessario, si passa facilmente alla forma secondo Stratonovich grazie alle formule di corrispondenza tra le due rappresentazioni. L'approccio secondo $It\bar{o}$ può essere riduttivo nel contesto biologico, anche se ciò non è scontato, perchè considera la sorgente stocastica come un rumore bianco. Tuttavia la forma di *SDE* è la forma più interessante a cui ricondursi, soprattutto nell'ottica Ingegneristica. Se servisse considerare un rumore colorato, si può modificare la *SDE* opportunamente anche se in bibliografia non c'è un procedimento standard da seguire (esistono diversi metodi, ma non una procedura metodica).

Infine si è in dovere di precisare che, la teoria delle equazioni differenziali stocastiche, è una teoria molto profonda e complessa e anche se potrebbe

non sembrare, le note scritte sono di fatto una forte semplificazione della teoria nella sua interezza. In ogni caso, la teoria presentata puo' essere sufficiente in molti casi di interesse applicativo. Per eventuali approfondimenti sull'argomento si veda [36], [11], (*Baldi, 2000*).

Capitolo 4

CME per il modello di Trascrizione del DNA

“Un modello matematico è la rappresentazione formale di idee o conoscenze relative a un fenomeno”.

(E. Malinvaud)

In questo capitolo presentiamo un modello matematico descrivente il processo di trascrizione del DNA. Ci si propone di trattare il modello in termini stocastici con la teoria della Master Equation. Inoltre, si esplicita la descrizione statistica del secondo ordine per quanto concerne la produzione di mRNA.

4.1 Modello biochimico

In questo paragrafo proponiamo un modello biochimico atto a descrivere il processo di trascrizione del DNA.

Per descrivere il processo di trascrizione del DNA consideriamo il modello costituito dal seguente sistema di reazioni chimiche



$$\emptyset \xrightarrow{\alpha_s} \mathcal{M} \quad (4.3)$$

Dove la (4.1) rappresenta la transizione spontanea da sito operatore occupato, \mathcal{O}_o , a disoccupato, \mathcal{O}_{no} , e viceversa (corrisponde in effetti a due reazioni chimiche); la rate constant del passaggio da sito operatore occupato a non occupato è k_0K mentre la rate constant per la reazione inversa è k_1K ; K rappresenta la scala temporale della reazione. In particolare si dimostra (si veda paragrafo 4.2) che le costanti adimensionali k_0 e k_1 soddisfano il vincolo $k_0 + k_1 = 1$. La (4.2) rappresenta la degradazione di mRNA, con rate constant δ , e la (4.3), infine, identifica la sintesi di mRNA con rate constant α_s . Quest'ultima assume il valore α_o oppure α_{no} , rispettivamente nel caso di sito operatore occupato e non occupato, quindi

$$\alpha_s \triangleq \begin{cases} \alpha_{no} & \text{se sito operatore non occupato} \\ \alpha_o & \text{se sito operatore occupato} \end{cases}$$

E' da notare che questo semplice modello potrebbe riassumere il processo di trascrizione del DNA, la traslazione del mRNA in catene polipeptidiche (reazione a livello ribosomiale) nonché il ripiegamento delle catene polipeptidiche al fine di ottenere le corrispondenti proteine. In realtà, visto che non si considerano le reazioni del processo di traslazione né quelle relative al ripiegamento proteico, è più corretto considerare, come già precisato precedentemente, \mathcal{M} come la quantità di mRNA anziché di proteina; in quest'ottica il modello considerato è da interpretarsi come una formulazione adatta al solo processo di trascrizione.

4.2 Costanti k_0 e k_1 : significato chimico-fisico

In questa sezione diamo un'interpretazione chimica del significato delle costanti k_0 , k_1 , che costituiscono, assieme a K , le rate constant delle reazioni (4.1).

Prendiamo in considerazione l'equazione chimica (4.1) riscritta con rate constant K_f e K_r come segue



All'istante iniziale si può ipotizzare di avere solo siti operatori non occupati, quindi formalmente si può scrivere

$$\begin{cases} [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \neq 0 \\ [\mathcal{O}_o]_{t=0} = 0 \end{cases} \quad (4.5)$$

dove le parentesi quadre che racchiudono le specie chimiche ne indicano la loro concentrazione molare.

Considerando il volume dell'ambiente cellulare, dove avviene il processo di trascrizione, limitato, è naturale supporre la presenza di un numero finito e costante di siti operatori, e questo per ogni istante di tempo. Si può dunque scrivere

$$[\mathcal{O}_{no}]_t + [\mathcal{O}_o]_t = [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \quad \forall t \geq 0 \quad (4.6)$$

Scriviamo, con l'ausilio della legge di azione di massa, l'equazione differenziale che governa, deterministicamente, la reazione chimica, in modo da elicitarne la cinetica nel tempo. Per quanto concerne i siti operatori non occupati risulta

$$\frac{d[\mathcal{O}_{no}]_t}{dt} = -K_r [\mathcal{O}_{no}]_t + K_f [\mathcal{O}_o]_t \quad (4.7)$$

Con l'ausilio del vincolo (4.6), l'equazione (4.7) diventa

$$\frac{d[\mathcal{O}_{no}]_t}{dt} = -K_r [\mathcal{O}_{no}]_t + K_f ([\mathcal{O}_{no}]_{t=0} - [\mathcal{O}_{no}]_t) = -(K_f + K_r) [\mathcal{O}_{no}]_t + K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \quad (4.8)$$

Risolviemo l'equazione differenziale (4.8), del primo ordine lineare non omogenea, con il metodo di variazione delle costanti

$$\begin{aligned} [\mathcal{O}_{no}]_t &= e^{-\int (K_f + K_r) dt} \left[\int K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} e^{\int (K_f + K_r) dt} dt + costante \right] \\ &= \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} + costante \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} e^{-(K_f + K_r)t} \end{aligned} \quad (4.9)$$

Determiniamo la costante imponendo le condizioni iniziali (ottenute imponendo $t=0$), così da ottenere un'unica soluzione dell'equazione differenziale grazie al Teorema di esistenza ed unicità di Cauchy

$$[\mathcal{O}_{no}]_{t=0} = \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} + costante \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} \Rightarrow costante = \frac{K_r}{K_f} \quad (4.10)$$

Si perviene alla seguente dinamica per la concentrazione dei siti operatori non occupati

$$[\mathcal{O}_{no}]_t = [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \left\{ \frac{K_f + K_r \exp[-(K_f + K_r)t]}{K_f + K_r} \right\} \quad \forall t \geq 0 \quad (4.11)$$

In modo analogo si ottiene la concentrazione dei siti operatori occupati.

Considerando il limite asintotico per le dinamiche delle concentrazioni dei siti operatori (situazione a regime), si ottengono le seguenti equazioni

$$[\mathcal{O}_{no}]_\infty \triangleq \lim_{t \rightarrow \infty} [\mathcal{O}_{no}]_t = \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} \quad (4.12)$$

$$[\mathcal{O}_o]_\infty \triangleq \lim_{t \rightarrow \infty} [\mathcal{O}_o]_t = [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} - \lim_{t \rightarrow \infty} [\mathcal{O}_{no}]_t = \frac{K_r [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} \quad (4.13)$$

Riscriviamo la concentrazione a steady-state¹ del sito operatore occupato (per il sito operatore non occupato è analogo) come segue

$$[\mathcal{O}_o]_\infty = \frac{K_r [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} = \frac{K_r [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K} = k_r [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \quad (4.14)$$

Negli ultimi due passaggi si sono fatte rispettivamente le assunzioni: $K \triangleq K_f + K_r$ e $k_r \triangleq \frac{K_r}{K}$. Di conseguenza si ha: $K_r = k_r K$ e analogamente $K_f = k_f K$. Si osserva che k_f e k_r sono costanti adimensionali ed è K che “racchiude” la dimensionalità delle rate constant ($[tempo^{-1}]$) delle reazioni. Detto questo, per costruzione, si ottiene il vincolo $k_f + k_r = 1$. Verifichiamolo

$$\begin{aligned} K_f + K_r &= k_f K + k_r K = (k_f + k_r) K \Leftrightarrow k_f + k_r = \frac{K_f + K_r}{K} \Big|_{K_f + K_r = K} = 1 \\ &\Rightarrow k_f + k_r = 1 \end{aligned} \quad (4.15)$$

Assumendo il vincolo (4.15) nelle equazioni (4.12) e (4.13) si ottiene

$$[\mathcal{O}_{no}]_\infty = \frac{K_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{K_f + K_r} = \frac{k_f K [\mathcal{O}_{no}]_{t=0}}{k_f K + k_r K} = k_f [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \quad (4.16)$$

$$[\mathcal{O}_o]_\infty = k_r [\mathcal{O}_{no}]_{t=0} \quad (4.17)$$

¹per *steady-state* si intende stato del sistema a regime

Per le costanti adimensionali k_f e k_r si può dunque scrivere

$$k_1 = k_f = \frac{[\mathcal{O}_{no}]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_{t=0}} \Big|_{\text{imponendo la 4.6}} = \frac{[\mathcal{O}_{no}]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_\infty + [\mathcal{O}_o]_\infty} \quad (4.18)$$

$$k_0 = k_r = \frac{[\mathcal{O}_o]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_{t=0}} \Big|_{\text{imponendo la 4.6}} = \frac{[\mathcal{O}_o]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_\infty + [\mathcal{O}_o]_\infty} \quad (4.19)$$

Come già accennato precedentemente, si esprimono le concentrazioni dei siti operatori in termini di concentrazione molare $M = \frac{n}{V} [\frac{mol}{l}]$, dove M è la molarità, n il numero di moli e V il volume dello spazio nel quale avviene la reazione. Le concentrazioni molari dei siti operatori sono

$$[\mathcal{O}_o] = \frac{n_{\mathcal{O}_o}}{V} \quad (4.20)$$

$$[\mathcal{O}_{no}] = \frac{n_{\mathcal{O}_{no}}}{V} \quad (4.21)$$

Sfruttando la definizione di molarità si osserva che le costanti adimensionali k_1 e k_0 corrispondono al concetto di frazioni molari, infatti

$$k_1 = k_f = \frac{[\mathcal{O}_{no}]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_\infty + [\mathcal{O}_o]_\infty} \Big|_{\text{semplificando per } V} = \frac{n_{\mathcal{O}_{no}}}{n_{\mathcal{O}_{no}} + n_{\mathcal{O}_o}} \triangleq x_{\mathcal{O}_{no}} \quad (4.22)$$

$$k_0 = k_r = \frac{[\mathcal{O}_o]_\infty}{[\mathcal{O}_{no}]_\infty + [\mathcal{O}_o]_\infty} \Big|_{\text{semplificando per } V} = \frac{n_{\mathcal{O}_o}}{n_{\mathcal{O}_{no}} + n_{\mathcal{O}_o}} \triangleq x_{\mathcal{O}_o} \quad (4.23)$$

Dove $x_{\mathcal{O}_{no}}$ e $x_{\mathcal{O}_o}$ sono le frazioni molari di \mathcal{O}_{no} e \mathcal{O}_o rispettivamente. Per definizione, la somma di tutte le frazioni molari di una data reazione è pari all'unità, si ritrova quindi il vincolo $x_{\mathcal{O}_{no}} + x_{\mathcal{O}_o} = k_f + k_r = k_1 + k_0 = 1$.

4.3 CME del modello

In questo paragrafo descriviamo matematicamente il modello biochimico, presentato nel primo paragrafo, in termini di formulazione stocastica tramite la teoria della Master Equation.

In questa trattazione consideriamo due tipi di sorgenti stocastiche: la fluttuazione del sito operatore e l'azione di produzione dell'mRNA, dovuta al processo di trascrizione, con relativa degradazione. E' da precisare che, normalmente, in ogni cellula è presente un solo sito

operatore per ciascun gene.

La formulazione matematica dell'insieme di reazioni chimiche identificanti il modello può essere impostata per gestire una popolazione cellulare (più siti operatori) oppure una singola cellula. Lo scopo finale sarà quello di ottenere un modello per singola cellula (singolo sito operatore). Anticipiamo la scrittura dello stato nel caso di singolo circuito genico.

Il sito operatore presenta solo due livelli ammissibili (occupato o non occupato), possiamo quindi definire lo stato del sistema come segue

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} s(t) \\ M(t) \end{bmatrix} \quad \text{con} \quad s(t) \in \{1, 0\}, M(t) \in \mathbb{Z}^+ \quad (4.24)$$

dove

$$s(t) = \begin{cases} 1, & \text{se il sito operatore è occupato} \\ 0, & \text{se il sito operatore è non occupato} \end{cases} \quad (4.25)$$

Le variabili di stato $M(t)$ e $s(t)$ sono variabili aleatorie discrete in quanto descrivono lo stato di un sistema di reazioni chimiche (come precisato nel capitolo 1).

Assumiamo come ipotesi che per il sistema valga la proprietà di Markov; si può quindi scrivere $\mathbb{P}[\mathbf{x}(t+1)|\mathbf{x}(t), \mathbf{x}(t-1), \mathbf{x}(t-2), \dots, \mathbf{x}(t-n), \dots] = \mathbb{P}[\mathbf{x}(t+1)|\mathbf{x}(t)]$. Consideriamo la seguente nomenclatura per la densità di probabilità delle traiettorie di stato del sistema

$$\begin{aligned} p_m^s(t) &\triangleq \mathbb{P}[M(t) = m, s(t) = s | M(0) = m_0, s(0) = s_0] \\ &\stackrel{a}{=} \mathbb{P}[M(t) = m, s(t) = s] \end{aligned} \quad (4.26)$$

Dove nella (4.26) è stata applicata la proprietà di *Markov*. In particolare, l'ultimo passaggio è stato scritto con abuso di notazione togliendo la parte condizionante dello stato all'istante precedente. Questo è semplicemente per brevità di scrittura, in quanto, siccome normalmente si condiziona sempre all'istante presente, lo si assume come implicito (di fatto però è un abuso di notazione).

Abbiamo definito lo stato del sistema in termini di singolo circuito genico (4.24). Ora mettiamo da parte tale definizione, per il momento, e cominciamo la trattazione del modello con l'approccio classico della *Master Equation* ossia per popolazione di molecole (quindi di circuiti genici). Una volta ottenuta la descrizione in termini di popolazione cercheremo di scrivere il sistema al fine di gestire il singolo circuito genico costituito da un singolo sito operatore. Per quest'ultima trattazione la definizione di stato data in (4.24)

tornerà utile.

Prima di arrivare a scrivere il formalismo con la Master Equation (per popolazione di circuiti genici), riportiamo di seguito la rete di Petri (si veda appendice C per dettagli teorici) del modello in esame

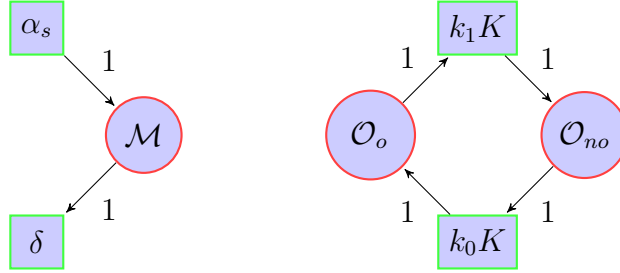


Figura 4.1: Rete di Petri del modello di trascrizione

Si denota che topologicamente il sottosistema dei siti operatori e quello di sintesi-degradazione dell'mRNA sono disgiunti. In realtà, per costruzione del modello, sappiamo che sussiste un legame tramite la rate constant α_s (attinente la reazione di produzione dell'mRNA). Il sottosistema dei siti operatori controlla infatti il valore che tale rate constant deve assumere. Si osserva che nel modello non è presente un feedback dal sottosistema dell'mRNA a quello dei siti operatori.

Riscriviamo ora la rete di Petri nella utile forma tabulare che riportiamo di seguito

Reazioni	Reagenti (PR)			Prodotti (PT)		
	\mathcal{O}_o	\mathcal{O}_{no}	\mathcal{M}	\mathcal{O}_o	\mathcal{O}_{no}	\mathcal{M}
$\mathcal{O}_o \rightarrow \mathcal{O}_{no}$	1	0	0	0	1	0
$\mathcal{O}_{no} \rightarrow \mathcal{O}_o$	0	1	0	1	0	0
$\mathcal{M} \rightarrow \emptyset$	0	0	1	0	0	0
$\emptyset \rightarrow \mathcal{M}$	0	0	0	0	0	1

Ricordiamo (dalle appendici C) che una rete di Petri è una n-tupla della forma $N = (P, T, PT, TP, M)$. Per il sistema che stiamo studiando si ha

$$P = \begin{bmatrix} \mathcal{O}_o \\ \mathcal{O}_{no} \\ \mathcal{M} \end{bmatrix}, \quad T = \begin{bmatrix} \text{disattivazione sito operatore} \\ \text{attivazione sito operatore} \\ \text{degradazione mRNA} \\ \text{sintesi mRNA} \end{bmatrix}$$

$$PT = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad TP = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{M} = \text{quantità mRNA}$$

Nota la rete di Petri possiamo calcolare la matrice di reazione (si veda appendice C)

$$R = PT - TP = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Banalmente, calcoliamo la più utile matrice stochiometrica, \mathbf{S} (si veda appendice C), le cui colonne identificano l'effetto delle reazioni individuali.

$$\mathbf{S} = \mathbf{R}^T = \left[\begin{array}{cc|cc} -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & -1 & 1 \end{array} \right] \triangleq \left[\begin{array}{c|c} \mathbf{S}_{\mathcal{O}} & \mathbf{0} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{S}_{\mathcal{M}} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c|c} \mathcal{O}_o \rightleftharpoons \mathcal{O}_{no} & \\ \hline & \mathcal{M} \rightleftharpoons \emptyset \end{array} \right] \quad (4.27)$$

Si può notare che la matrice stochiometrica è partizionata in due sottomatrici. La prima sottomatrice, $\mathbf{S}_{\mathcal{O}}$, (di ordine 2×2) identifica il sistema di due reazioni inerente i siti operatori, mentre la seconda, $\mathbf{S}_{\mathcal{M}}$, (di ordine 1×2) è inerente il sistema di reazioni di degradazione (terza colonna) e sintesi (quarta colonna). Dalla partizione si evince che i due sistemi di reazioni (siti operatori e sintesi-degradazione di mRNA) sono non interagenti (in quanto la matrice stochiometrica è partizionata in forma diagonale a blocchi). In realtà un legame tra il sistema dei siti operatori e il sistema di produzione dell'mRNA sussiste tramite la rate constant α_s (ma è un legame non visibile dalla matrice stochiometrica).

Ricordiamo che lo scopo di questo paragrafo è quello di scrivere la CME per l'intero sistema inerente una popolazione cellulare e in seguito passare ad una formulazione a singolo circuito genico (singola cellula).

Continuando la formulazione per popolazione osserviamo che, supponendo tutte le cellule simili, il sottosistema di reazioni riguardanti la sintesi-degradazione dell' mRNA è identicamente rappresentabile con la stessa scrittura sia se si vuole descrivere una popolazione cellulare, sia nel caso di trattare una singola cellula. Di conseguenza il fulcro del ragionamento, per passare da una descrizione di popolazione a quella di una singola cellula, risiederà nel sottosistema dei siti operatori. Seguendo questa linea di pensiero, anzichè concentrarci immediatamente sull'intero sistema, trattiamo innanzitutto la

scrittura della CME (sempre, per il momento, a livello di popolazione) per il sottosistema dei siti operatori. La matrice stochiometrica per tale sistema, è, dalla (4.27), la seguente

$$\mathbf{S}_{\mathcal{O}} = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{matrix} \mathcal{O}_o \\ \mathcal{O}_{no} \end{matrix} \quad (4.28)$$

Indichiamo con $W_{o,no}$ e $W_{no,o}$ le propensity function rispettivamente per le reazioni $\mathcal{O}_{no} \rightarrow \mathcal{O}_o$ e $\mathcal{O}_o \rightarrow \mathcal{O}_{no}$. In particolare $W_{o,no}$ è la probabilità di transizione da sito operatore non occupato ad occupato. Analogamente $W_{no,o}$ è la probabilità di transizione da sito operatore occupato a non occupato. Precisamente si ha

$$W_{o,no} = k_0 K \cdot n_{no} \quad (4.29)$$

$$W_{no,o} = k_1 K \cdot n_o \quad (4.30)$$

dove ci si ricorda che vale il vincolo $k_0 + k_1 = 1$ (approfondito nel paragrafo 4.2) e dove n_{no} è il numero di siti operatori non occupati ed n_o il numero di siti operatori occupati. E' importate osservare che, per il momento, gestendo il sottosistema di siti operatori nell'ottica di popolazione, usiamo come variabile di stato il numero di molecole e non la variabile $s(t)$. Questa verrà introdotta quando passeremo da una dinamica di popolazione di siti operatori ad una di singolo sito operatore.

Con l'ausilio della formula (1.42) scriviamo la CME per il sistema dei siti operatori, considerando, senza perdita di generalità, il volume, V , unitario. Detto $\mathbf{n} = [n_o | n_{no}]^T$ lo stato del sistema (dei siti operatori) si ha

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{n}, t]}{\partial t} &= \sum_{j=1}^m \left[\left(\prod_{i=1}^N E^{-S_{ij}} \right) - 1 \right] W_j(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] \\ &= \sum_{j=1}^2 \left[\left(\prod_{i=1}^2 E^{-S_{ij}} \right) - 1 \right] W_j(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] \\ &= \left(E^{-S_{\mathcal{O}}^{11}} E^{-S_{\mathcal{O}}^{12}} - 1 \right) W_1(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] + \left(E^{-S_{\mathcal{O}}^{21}} E^{-S_{\mathcal{O}}^{22}} - 1 \right) W_2(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] \\ &= \left(E_o^1 E_{no}^{-1} - 1 \right) W_{no,o}(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] + \left(E_o^{-1} E_{no}^1 - 1 \right) W_{o,no}(\mathbf{n}, t) \mathbb{P}[\mathbf{n}, t] \end{aligned} \quad (4.31)$$

In forma estesa la CME risulta

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{n}, t]}{\partial t} &= W_{no,o}(n_o + 1; n_{no} - 1; t) \mathbb{P}[n_o + 1; n_{no} - 1; t] + \\
&- W_{no,o}(n_o, n_{no}; t) \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t] + W_{o,no}(n_o - 1, n_{no} + 1; t) \mathbb{P}[n_o - 1, n_{no} + 1; t] \\
&- W_{o,no}(n_o, n_{no}; t) \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]
\end{aligned} \tag{4.32}$$

Riordinando, evidenziamo la struttura “guadagno-perdita” della CME

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}{\partial t} &= \\
&\underbrace{W_{no,o}(n_o + 1, n_{no} - 1; t) \mathbb{P}[n_o + 1, n_{no} - 1; t]}_{\text{guadagno sito operatore non occupato}} - \underbrace{W_{o,no}(n_o, n_{no}; t) \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}_{\text{perdita sito operatore non occupato}} \\
&+ \underbrace{W_{o,no}(n_o - 1; n_{no} + 1; t) \mathbb{P}[n_o - 1, n_{no} + 1; t]}_{\text{guadagno sito operatore occupato}} - \underbrace{W_{no,o}(n_o, n_{no}; t) \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}_{\text{perdita sito operatore occupato}}
\end{aligned} \tag{4.33}$$

Definiamo le probabilità “unitarie” di transizione, $\tilde{W}_{o,no}$ e $\tilde{W}_{no,o}$, come segue

$$\tilde{W}_{o,no} \triangleq \frac{W_{o,no}}{n_{no}} = k_0 K \tag{4.34}$$

$$\tilde{W}_{no,o} \triangleq \frac{W_{no,o}}{n_o} = k_1 K \tag{4.35}$$

Le probabilità di transizione “unitaria” sono banalmente le probabilità di transizione per singola molecola. Esse corrispondono ad un’utile nomenclatura nel caso si debba scrivere il sistema in termini di insiemi di molecole simili e indipendenti che possono risiedere in diversi livelli (si veda paragrafo 1.3.2 sulla CME per singola molecola). In quest’ottica riscriviamo semplicemente

la CME (4.33) con la nuova nomenclatura

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}{\partial t} = & \underbrace{\tilde{W}_{no,o} (n_o + 1) \mathbb{P}[n_o + 1, n_{no} - 1; t]}_{\text{guadagno sito operatore non occupato}} - \underbrace{\tilde{W}_{o,no} n_{no} \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}_{\text{perdita sito operatore non occupato}} \\
& + \underbrace{\tilde{W}_{o,no} (n_{no} + 1) \mathbb{P}[n_o - 1, n_{no} + 1; t]}_{\text{guadagno sito operatore occupato}} - \underbrace{\tilde{W}_{no,o} n_o \mathbb{P}[n_o, n_{no}; t]}_{\text{perdita sito operatore occupato}}
\end{aligned} \tag{4.36}$$

Il numero di siti operatori è costante e pari a $n = n_o + n_{no}$. Sostituendo tale vincolo nell'equazione (4.36) è possibile scindere (ciò risulta tra l'altro banale) la *Master Equation* in due: una *ME* per siti occupati e l'altra per siti non occupati. Si ha dunque

$$\frac{\partial \mathbb{P}(n_o, t)}{\partial t} = W_{no,o} (E_o^1 - 1) n_o \mathbb{P}(n_o, t) \tag{4.37}$$

$$+ W_{o,no} (E_o^{-1} - 1) (n - n_o) \mathbb{P}(n_o, t)$$

$$\frac{\partial \mathbb{P}(n_{no}, t)}{\partial t} = W_{o,no} (E_{no}^1 - 1) (n - n_{no}) \mathbb{P}(n_{no}, t) \tag{4.38}$$

$$+ W_{no,o} (E_{no}^{-1} - 1) n_{no} \mathbb{P}(n_{no}, t)$$

L'equazione (4.37) è inerente i siti operatori occupati mentre l'equazione (4.38) riguarda i siti operatori non occupati. Tali equazioni sono adatte a descrivere una dinamica di popolazione cellulare, in quanto basate su un numero variabile di siti operatori (quindi di cellule); infatti, le equazioni (4.37) e (4.38) sono ancora funzione delle variabili n_o e n_{no} .

Osserviamo che il sito operatore può essere interpretato come una molecola che può assumere due livelli: occupato e non occupato. In quest'ottica interpretiamo tali equazioni, applicando la corrispondenza tra popolazione e singola molecola di *van Kampen* (si veda paragrafo 3.1.2, sulla CME per singola molecola), come CME che regolano la dinamica di transizione del

singolo sito operatore². Otteniamo

$$\frac{dp^{no}(t)}{dt} = \tilde{W}_{no,o} p^o(t) - \tilde{W}_{o,no} p^{no}(t) = k_1 K p^o(t) - k_0 K p^{no}(t) \quad (4.39)$$

$$\frac{dp^o(t)}{dt} = \tilde{W}_{o,no} p^{no}(t) - \tilde{W}_{no,o} p^o(t) = k_0 K p^{no}(t) + k_1 K p^o(t) \quad (4.40)$$

dove abbiamo posto $p^{no}(t) \triangleq \mathbb{P}[s(t) = 0]$ e $p^o(t) \triangleq \mathbb{P}[s(t) = 1]$ (ovviamente, come dimostreremo banalmente in seguito, $p^{no}(t) + p^o(t) = 1, \forall t$).

Proviamo a *giustificare* il passaggio da CME di una “popolazione di molecole” a CME per “singola molecola”.

Trattiamo per primo il caso di sito operatore occupato. La CME risulta

$$\frac{\partial \mathbb{P}(n_o; t)}{\partial t} = \tilde{W}_{o,no} (E_o^{-1} - 1) (n - n_o) \mathbb{P}(n_o; t) + \tilde{W}_{no,o} (E_o^1 - 1) n_o \mathbb{P}(n_o; t)$$

Applicando la definizione di operatore di traslazione³ si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{P}(n_o; t)}{\partial t} &= \tilde{W}_{o,no} \underbrace{(n - n_o + 1)}_{\text{il sito è uno solo: } 1-1+1=1} \underbrace{\mathbb{P}(n_o - 1; t)}_{p^{no}} \\ &- \tilde{W}_{o,no} \underbrace{(n - n_o)}_{\text{il sito è uno solo: } 1-1=0} \underbrace{\mathbb{P}(n_o; t)}_{p^o} \\ &+ \tilde{W}_{no,o} \underbrace{(n_o + 1)}_{\text{il sito è uno solo: } 1+1=2 \text{ Assurdo}} \underbrace{\mathbb{P}(n_o + 1; t)}_{p^o} \\ &- \tilde{W}_{no,o} \underbrace{n_o}_{\text{il sito è uno solo: } 1} \underbrace{\mathbb{P}(n_o; t)}_{p^o} \end{aligned}$$

Dove il penultimo termine corrisponde ad un assurdo, e quindi può essere scartato. Questo poichè, supponendo per ipotesi di avere un solo sito operatore e che questo risieda nello stato occupato, allora $n = n_o = 1$. Il termine

²D’ora in poi utilizzeremo la variabile $s(t)$, spesso enumerata con la stringa no per intendere $s(t) = 0$, ossia sito non occupato e con la stringa o per intendere $s(t) = 1$, ossia sito occupato.

³Sia $f(\cdot)$ una generica funzione; si definisce operatore di traslazione $E_i^j f(x_1, \dots, x_i, \dots) \triangleq f(x_1, \dots, x_i + j, \dots)$.

è dunque un assurdo perchè corrisponderebbe ad un numero di siti operatori pari a due ($n_o + 1 = 2$) contraddicendo l'ipotesi.

Risulta quindi, che un singolo sito operatore nello stato occupato è governato dalla seguente equazione differenziale ordinaria

$$\dot{p}^o = \tilde{W}_{o,no} p^{no} - \tilde{W}_{no,o} p^o = k_0 K p^{no} - k_1 K p^o$$

Trattiamo, per completezza, anche il caso di sito operatore non occupato. La CME risulta

$$\frac{\partial \mathbb{P}(n_{no}; t)}{\partial t} = \tilde{W}_{o,no} (E_{no}^1 - 1) n_{no} \mathbb{P}(n_{no}; t) + \tilde{W}_{no,o} (E_{no}^{-1} - 1) n_o \mathbb{P}(n_{no}; t)$$

Applicando la definizione di operatore di traslazione si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{P}(n_{no}; t)}{\partial t} &= \tilde{W}_{o,no} \underbrace{(n_{no} + 1)}_{\text{il sito è uno solo: } 1+1=2 \text{ Assurdo}} \underbrace{\mathbb{P}(n_{no} + 1; t)}_{p^{no}} \\ &- \tilde{W}_{o,no} \underbrace{n_{no}}_{\text{il sito è uno solo: } 1} \underbrace{\mathbb{P}(n_{no}; t)}_{p^{no}} \\ &+ \tilde{W}_{no,o} \underbrace{(n - n_{no} + 1)}_{\text{il sito è uno solo: } 1-1+1=1} \underbrace{\mathbb{P}(n_{no} - 1; t)}_{p^o} \\ &- \tilde{W}_{no,o} \underbrace{(n - n_{no})}_{\text{il sito è uno solo: } 1-1=0} \underbrace{\mathbb{P}(n_{no}; t)}_{p^{no}} \end{aligned}$$

Risulta quindi, analogamente al caso precedente, che un singolo sito operatore nello stato non occupato è governato dalla seguente equazione differenziale ordinaria. Si ha dunque

$$\dot{p}^{no} = \tilde{W}_{no,o} p^o - \tilde{W}_{o,no} p^{no} = k_0 K p^o - k_1 K p^{no}$$

Risolviamo le equazioni (4.39) e (4.40) al fine di ottenere le dinamiche che governano un singolo sito operatore che può assumere due livelli (attivato e disattivato). Occupiamoci innanzitutto dell'equazione (4.39), ricordando che siccome il sito operatore presenta due livelli di stato, che non possono coesistere simultaneamente, si può scrivere $\{s(t) = 0\} \cap \{s(t) = 1\} = \emptyset \Rightarrow$

$\mathbb{P}[\{s(t) = 0\} \cup \{s(t) = 1\}] = \mathbb{P}[s(t) = 0] + \mathbb{P}[s(t) = 1] = p^{no} + p^o = 1, \forall t \geq 0$.
Le equazioni (4.39) e (4.40) possono quindi riscriversi come segue

$$\frac{dp^{no}(t)}{dt} = -(k_0K + k_1K) p^{no}(t) + k_1K \quad (4.41)$$

$$\frac{dp^o(t)}{dt} = -(k_0K + k_1K) p^o(t) + k_0K \quad (4.42)$$

Risolviamo l'equazione (4.41) con il metodo di variazione delle costanti

$$p^{no}(t) = e^{-\int K dt} \left[\int k_1K e^{\int K dt} dt + c \right] = k_1 + c e^{-Kt} \quad (4.43)$$

Per determinare la costante di integrazione, c , supponiamo, senza perdita di generalità, che inizialmente il sito operatore sia occupato, di conseguenza si avrà $p^{no}(0) = 1$ e $p^o(0) = 0$. Quindi, sostituendo in (4.43) si ha

$$p^{no}(0) = 1 = k_1 + c \Leftrightarrow c = 1 - k_1$$

La soluzione della (4.41) risulta dunque

$$p^{no}(t) = k_1 + (1 - k_1) e^{-Kt} \quad \forall t \geq 0 \quad (4.44)$$

Analogamente dalla (4.42) si ottiene

$$p^o(t) = k_0 + c e^{-Kt} \quad (4.45)$$

Imponendo la condizione iniziale si ha infine

$$p^o(t) = k_0 - k_0 e^{-Kt} = k_0 (1 - e^{-Kt}) \quad \forall t \geq 0 \quad (4.46)$$

Si nota, ovviamente, che imponendo il vincolo $k_0 + k_1 = 1$ si ha $p^{no} + p^o(t) = 1, \forall t$.

E' interessante osservare che le dinamiche valutate a regime coincidono con le frazioni molari spiegate nel paragrafo (1.2), ovvero $p_{\infty}^{no} = k_1$ e $p_{\infty}^o = k_0$. Questo risultato si poteva intuire, grazie alla definizione di frazione molare, già nella dimostrazione del significato chimico delle costanti k_0 e k_1 , presentato nel paragrafo (4.2); tuttavia non essendo un risultato scontato, nella rivisitazione del modello con la teoria della *Master Equation*, è utile riassumerlo nella seguente proposizione.

Proposizione 4.1.

Per il modello (4.1) le costanti adimensionali k_0 e k_1 , che in termini chimici rappresentano le frazioni molari dei siti operatori (occupati e non), in termini probabilistici costituiscono le d.d.p. che governano la dinamica a regime per il sottosistema dei siti operatori.

Nella figura 4.2 viene riportato un possibile andamento delle dinamiche di probabilità che regolano il sistema dei siti operatori.

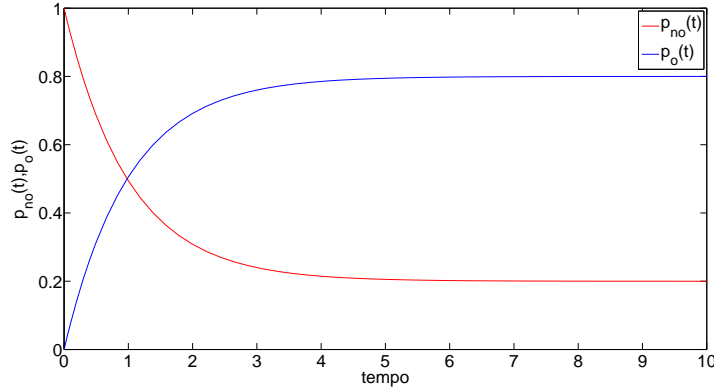


Figura 4.2: dinamiche di probabilità del sottosistema dei siti operatori, con $k_1 = 0.2$, $k_0 = 0.8$ e $K = 1$.

Concentriamoci ora nello scrivere la CME per il sistema di sintesi-degradazione dell'mRNA.

Riportiamo di seguito i passaggi di scrittura della CME per il sistema di sintesi-degradazione dell'mRNA nell'ipotesi di sito operatore non occupato. Consideriamo la seconda partizione, \mathbf{S}_M , della matrice stochiometrica e

appliciamo la formula (1.42)

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t]}{\partial t} &= \sum_{j=1}^m \left[\left(\prod_{i=1}^N E^{-S_{ij}} \right) - 1 \right] h_j(\mathbf{x}, t) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t] \\
&= \sum_{j=1}^2 \left[E^{-S_{1j}} - 1 \right] h_j(\mathbf{x}, t) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t] \\
&= \left(E^{-S_{11}} - 1 \right) h_1(\mathbf{x}, t) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t] + \left(E^{-S_{12}} - 1 \right) h_2(\mathbf{x}, t) \mathbb{P}[\mathbf{x}, t] \\
&= \left(E_m^1 - 1 \right) \delta m p_m^{no}(t) + \left(E_m^{-1} - 1 \right) \alpha_{no} p_m^{no}(t) \\
&= \delta (m+1) p_{m+1}^{no}(t) - \delta m p_m^{no}(t) + \alpha_{no} p_{m-1}^{no}(t) - \alpha_{no} p_m^{no}(t)
\end{aligned}$$

Sommando la CME ottenuta per il sistema dei siti operatori (ricordandosi di considerare la probabilità dell'intero stato del sistema) alla CME precedentemente ottenuta, si ottiene la CME per l'intero sistema che descrive la dinamica del processo di trascrizione per singola cellula, nell'ipotesi di sito operatore non occupato. La scrittura della CME nel caso di sito operatore occupato è analoga.

Si osserva che, essendo nel nostro caso specifico i due sottosistemi (siti operatori e sintesi-produzione di mRNA) disgiunti (secondo la matrice stochiometrica) e spezzando la CME in due equazioni (per sito operatore occupato e non occupato) si possono scrivere separatamente le CME per i due sottosistemi (come fatto finora) e poi sommare i due risultati per ottenere la CME che governa l'intero sistema (considerando la probabilità dell'intero stato). Precisiamo che non sussiste nessun problema nello scrivere direttamente la CME globale, ma in tal caso si ottiene un'equazione che governa una popolazione cellulare. In seguito, sarebbe comunque necessario analizzare il sottosistema dei siti operatori, per scriverne la formulazione nel caso di singola cellula, seguendo l'approccio di *N.G. Van Kampen*, e aggiornare la CME globale affinché valga per singola cellula.

Per il sistema completo possiamo dunque scrivere le due CME

$$\begin{aligned} \frac{dp_m^{no}(t)}{dt} = & - (k_0 K + \delta m + \alpha_{no}) p_m^{no}(t) + k_1 K p_m^o(t) \\ & + \delta (m+1) p_{m+1}^{no}(t) + \alpha_{no} p_{m-1}^{no}(t) \end{aligned} \quad (4.47)$$

$$\begin{aligned} \frac{dp_m^o(t)}{dt} = & - (k_1 K + \delta m + \alpha_o) p_m^o(t) + k_0 K p_m^{no}(t) \\ & + \delta (m+1) p_{m+1}^o(t) + \alpha_o p_{m-1}^o(t) \end{aligned} \quad (4.48)$$

Delle due equazioni precedenti, la prima riguarda il caso di sito operatore non occupato mentre la seconda è inerente il caso di sito operatore occupato. Inoltre, in entrambe si denotano, come al solito, due flussi di probabilità: uno entrante e l'altro uscente (guadagno-perdita).

Possiamo riscrivere le formule (4.47) e (4.48) come un'unica CME nella seguente forma compatta⁴.

$$\begin{aligned} \frac{dp_m^s(t)}{dt} = & \alpha_s (p_{m-1}^s - p_m^s) \\ & + \delta [(m+1) p_{m+1}^s - m p_m^s] + K (k_{\hat{s}} p_m^{\hat{s}} - k_s p_m^s) \end{aligned} \quad (4.49)$$

dove si è posto $\hat{s} = (s+1) \bmod 2$.

4.4 Descrizione statistica di potenza

In questa sezione presentiamo la dimostrazione matematica per calcolare la descrizione statistica del secondo ordine del modello

Nei paragrafi precedenti si sono descritti separatamente il caso di sito

⁴E' da sottolineare che ad ogni modello chimico corrisponde una sola CME. La possibilità di poterla scindere in più d'una, come in questo caso, è dovuto alla particolare caratteristica del modello di corrispondere ad un *sistema collettivo* costituito da due livelli. Inoltre, essendo la dinamica associata alla rate constant α_s non lineare, la scissione della CME in una per sito occupato e l'altra per sito non occupato permette di ottenere due CME lineari.

operatore occupato e non occupato. Osserviamo innanzitutto che questa linea di pensiero può essere estesa anche per il calcolo dei momenti statistici. Infatti, considerando un singolo sito operatore, essendo $\{M(t) = m, s(t) = 0\} \cap \{M(t) = m, s(t) = 1\} = \emptyset$ (i.e. non può sussistere che per lo stesso istante di tempo e per un certa quantità di mRNA il sito operatore possa essere attivato e disattivato contemporaneamente) si evince che $\mathbb{P}[\{M(t) = m, s(t) = 0\} \cup \{M(t) = m, s(t) = 1\}] = \mathbb{P}[\{M(t) = m, s(t) = 0\}] + \mathbb{P}[\{M(t) = m, s(t) = 1\}]$. Di conseguenza per i momenti, della variabile di stato che tiene conto della quantità di mRNA⁵, \mathcal{M} , di ordine generico i , si può scrivere

$$\mathbb{E}[m^i] = \mathbb{E}[m_{no}^i] + \mathbb{E}[m_o^i] \quad (4.50)$$

dove il generico momento, per il sito operatore nello stato s , è dato dalla nota espressione

$$\mathbb{E}[m_s^i] = \sum_{m \in \mathbb{Z}} m^i p_m^s \quad (4.51)$$

Vogliamo ora ottenere la descrizione statistica di potenza, a regime stazionario, della quantità di mRNA, \mathcal{M} .

4.4.1 Aspettazione dello stato

In questa sottosezione presentiamo la derivazione dell'aspettazione di stato tempo-variante e a regime.

Consideriamo l'espressione dell'aspettazione di un vettore aleatorio e deriviamo rispetto al tempo ambo i membri (supponendo di poter portare la derivata sotto il segno di serie)

$$\frac{\partial \mathbb{E}[\mathbf{x}]}{\partial t} = \sum_{\mathbf{x}} \mathbf{x} \frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t]}{\partial t} \quad (4.52)$$

Prendendo in considerazione il sistema in esame l'equazione (4.52) diventa

$$\frac{\partial \mathbb{E} \begin{bmatrix} s \\ m \end{bmatrix}}{\partial t} = \sum_{m \in \mathbb{Z}} \sum_{s \in \{0,1\}} \begin{bmatrix} s \\ m \end{bmatrix} \frac{\partial p_m^s(t)}{\partial t} \quad (4.53)$$

⁵Interessa la descrizione statistica della quantità di mRNA, in quanto è l'unica quantità misurabile sperimentalmente.

Considerando l'equazione (4.47), usando la formula (4.53), valutando solo la seconda componente del vettore di stato, e sostituendo a secondo membro l'espressione della CME del sistema si può scrivere

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{E}[m^{no}]}{\partial t} &= \sum_{m \in \mathbb{Z}} m \frac{\partial p_m^{no}(t)}{\partial t} = \sum_{m \in \mathbb{Z}} m \left\{ \alpha_{no} (p_{m-1}^{no} - p_m^{no}) + \delta [(m+1)p_{m+1}^{no} - m p_m^{no}] \right. \\ &\quad \left. + K(k_1 p_m^o - k_0 p_m^{no}) \right\} \end{aligned} \quad (4.54)$$

Spezzando l'equazione nei vari termini si ha

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbb{E}[m^{no}]}{\partial t} &= \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m \alpha_{no} p_{m-1}^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m \alpha_{no} p_m^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (\delta m(m+1) p_{m+1}^{no}) \\ &\quad + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m^2 \delta p_m^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m k_1 K p_m^o) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m k_0 K p_m^{no}) \end{aligned} \quad (4.55)$$

Riscriviamo ora la prima e la seconda sommatoria dell'equazione precedente in modo tale da esplicitare la dipendenza solo da p_m^s

$$\sum_{m \in \mathbb{Z}} (m \alpha_{no} p_{m-1}^{no}) \Big|_{m' \stackrel{\text{def}}{=} m-1} = \sum_{m' \in \mathbb{Z}} ((m'+1) \alpha_{no} p_{m'}^{no}) \quad (4.56)$$

$$\begin{aligned} \sum_{m \in \mathbb{Z}} (\delta m(m+1) p_{m+1}^{no}) \Big|_{m' \stackrel{\text{def}}{=} m+1} &= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (\delta m'(m'-1) p_{m'}^{no}) \\ &= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (-\delta m' p_{m'}^{no}) + \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (\delta m'^2 p_{m'}^{no}) \end{aligned} \quad (4.57)$$

Sostituendo le (4.56) e (4.57) nella (4.55) e facendo le opportune semplificazioni e raccoglimenti otteniamo

$$\frac{\partial \mathbb{E}[m^{no}]}{\partial t} = -(\delta + k_0 K) \mathbb{E}[m^{no}] + k_1 K \mathbb{E}[m^o] + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_{no} p_m^{no}) \quad (4.58)$$

Prendiamo in considerazione la sommatoria finale presente nella formula (4.58) e applicando le proprietà marginali della probabilità si ha

$$\sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_{no} p_m^{no}) = \alpha_{no} \sum_{m \in \mathbb{Z}} \mathbb{P}[M(t) = m, s(t) = 0] = \alpha_{no} \mathbb{P}[s(t) = 0] = \alpha_{no} p^{no} \quad (4.59)$$

Analogamente, si procede per l'equazione relativa alla quantità di mRNA, m , quando il sito operatore è occupato.

Utilizzando il risultato (4.59) si possono scrivere le due equazioni differenziali

$$\frac{\partial \mathbb{E}[m^{no}]}{\partial t} = -(\delta + k_0 K) \mathbb{E}[m^{no}] + k_1 K \mathbb{E}[m^o] + \alpha_{no} p^{no} \quad (4.60)$$

$$\frac{\partial \mathbb{E}[m^o]}{\partial t} = -(\delta + k_1 K) \mathbb{E}[m^o] + k_0 K \mathbb{E}[m^{no}] + \alpha_o p^o \quad (4.61)$$

Gli ultimi termini delle equazioni (4.60) e (4.61) mostrano la necessità di aver calcolato, nel paragrafo precedente, le d.d.p. $p^{no}(t)$ e $p^o(t)$.

Notiamo che le equazioni (4.60) e (4.61) sono tra loro dipendenti. Un metodo per risolvere tale sistema di equazioni differenziali è scriverlo in forma matriciale come segue

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbb{E}[m^{no}]}{\partial t} \\ \frac{\partial \mathbb{E}[m^o]}{\partial t} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(\delta + k_0 K) & k_1 K \\ k_0 K & -(\delta + k_1 K) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbb{E}[m^{no}] \\ \mathbb{E}[m^o] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha_{no} p^{no} \\ \alpha_o p^o \end{bmatrix} \quad (4.62)$$

L'equazione (4.62) è un'equazione differenziale ordinaria lineare matriciale, tipica della Teoria dei Sistemi, della nota forma

$$\frac{d \mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{F} \mathbf{x}(t) + \mathbf{G} \mathbf{u}(t) \quad (4.63)$$

E' interessante osservare, che la matrice modale non presenta termini contenenti la rate constant α_s . Quest'ultima è invece presente nel vettore di ingresso al sistema, $\mathbf{G} \mathbf{u}(t)$. In particolare osserviamo

$$\mathbf{G} \mathbf{u}(t) = \begin{bmatrix} \alpha_{no} p^{no}(t) \\ \alpha_o p^o(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{no} & 0 \\ 0 & \alpha_o \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p^{no}(t) \\ p^o(t) \end{bmatrix} \quad (4.64)$$

I valori assunti dalla rate constant α_s costituiscono la matrice di ingresso, \mathbf{G} , del sistema e l'ingresso forzante $\mathbf{u}(t)$ (è un "ingresso in probabilità") è

costituito dalle dinamiche (probabilistiche) dei siti operatori. Di conseguenza si denota che le probabilità, tempo varianti, di attivazione e disattivazione del sottosistema dei siti operatori, costituiscono l'ingresso forzante al sistema.

La formula di Lagrange, derivata dal metodo di variazione delle costanti, permette di risolvere una generica equazione della forma (4.63)

$$\mathbf{x}(t) = \underbrace{e^{\mathbf{F}t} \mathbf{x}(0)}_{\text{evoluzione libera}} + \underbrace{\int_0^t e^{\mathbf{F}(t-\sigma)} \mathbf{G} \mathbf{u}(\sigma) d\sigma}_{\text{risposta forzata}} \quad (4.65)$$

Per risolvere l'equazione dobbiamo innanzitutto calcolare l'esponenziale della matrice modale, \mathbf{F} . in generale si sanno calcolare esponenziali di matrici diagonali a blocchi. Costruiamo quindi la forma di Jordan della matrice \mathbf{F} . A questo proposito calcoliamo gli autovalori e gli autovettori della matrice modale.

Troviamo gli autovalori, ossia quei valori λ che soddisfano il polinomio caratteristico: $\Delta_{\mathbf{F}}(\lambda) = 0$.

$$\begin{aligned} \Delta_{\mathbf{F}}(\lambda) &= (\lambda \mathbf{I} - \mathbf{F}) = \det \begin{bmatrix} \lambda + (\delta + k_0 K) & -k_1 K \\ -k_0 K & \lambda + (\delta + k_1 K) \end{bmatrix} \Big|_{\text{usando } k_0 + k_1 = 1} \\ &= \lambda^2 + (2\delta + K)\lambda + \delta(\delta + K) = 0 \end{aligned}$$

Gli autovalori risultano

$$\begin{cases} \lambda_1 = -\delta & \text{con molteplicità } 1 \\ \lambda_2 = -(\delta + K) & \text{con molteplicità } 1 \end{cases}$$

Per calcolare gli autovettori, calcoliamo gli autospazi, U_{λ_i} , corrispondenti agli autovalori, λ_i , trovati

$$\begin{aligned} U_{\lambda_1} &= \ker(\lambda_1 \mathbf{I} - \mathbf{F}) \\ \Rightarrow (\lambda_1 \mathbf{I} - \mathbf{F}) \mathbf{x} &= \mathbf{0} \Rightarrow \begin{bmatrix} k_0 K & -k_1 K \\ -k_0 K & k_1 K \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix} \Leftrightarrow x_2 = \frac{k_0}{k_1} x_1 \end{aligned}$$

Quindi l'autospazio relativo all'autovalore λ_1 è dato da

$$U_{\lambda_1} = \left\langle \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{k_0}{k_1} \end{bmatrix} \right\rangle \quad \dim U_{\lambda_1} = 1 \quad (4.66)$$

Per l'autospazio relativo all'autovalore λ_2 si procede in modo analogo ottenendo

$$U_{\lambda_2} = \left\langle \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \right\rangle \quad \dim U_{\lambda_2} = 1 \quad (4.67)$$

Costruiamo ora la matrice di cambiamento di base, \mathbf{T} , necessaria per calcolare l'esponenziale della matrice modale nella base originaria

$$\mathbf{T} = [U_{\lambda_1} | U_{\lambda_2}] = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ \frac{k_0}{k_1} & -1 \end{bmatrix} \quad (4.68)$$

L'inversa della matrice di cambiamento di base è la seguente

$$\mathbf{T}^{-1} = \frac{\text{Adj } \mathbf{T}}{\det \mathbf{T}} = \begin{bmatrix} k_1 & k_1 \\ k_0 & -k_1 \end{bmatrix} \quad (4.69)$$

L'esponenziale della matrice modale in forma di Jordan (che in questo caso coincide con una forma diagonale semplice, in quanto la matrice è diagonalizzabile) è la seguente

$$\mathbf{F}_J = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\delta & 0 \\ 0 & -(\delta + K) \end{bmatrix} \Rightarrow e^{\mathbf{F}_J t} = \begin{bmatrix} e^{-\delta t} & 0 \\ 0 & e^{-(\delta+K)t} \end{bmatrix}$$

L'esponenziale della matrice modale nella base originaria è data dalla seguente formula

$$e^{\mathbf{F} t} = \mathbf{T} e^{\mathbf{F}_J t} \mathbf{T}^{-1} = \begin{bmatrix} k_1 e^{-\delta t} + k_0 e^{-(\delta+K)t} & k_1 e^{-\delta t} - k_1 e^{-(\delta+K)t} \\ k_0 e^{-\delta t} - k_0 e^{-(\delta+K)t} & k_0 e^{-\delta t} + k_1 e^{-(\delta+K)t} \end{bmatrix} \quad (4.70)$$

La risposta in evoluzione libera del sistema risulta

$$\mathbb{E}[m]_l(t) = e^{\mathbf{F} t} \mathbb{E}[m](0) \quad (4.71)$$

Dove $\mathbb{E}[m](0)$ è la condizione iniziale.

Dalle formule (4.71) e (4.70), osservando che per ipotesi fisiche le rate constant delle reazioni chimiche sono quantità positive, si evince che la risposta in evoluzione libera dell'aspettazione della variabile di stato m tende ad estinguersi asintoticamente (tutti i modi della matrice modale hanno $\Re_e(\lambda) < 0$). Si può quindi escludere il contributo dell'evoluzione libera per il calcolo asintotico della descrizione del secondo ordine.

Ci concentriamo ora nel calcolo della risposta in evoluzione forzata del sistema, osservando

$$\mathbf{G} \mathbf{u}(t) = \begin{bmatrix} \alpha_{no} p^{no}(t) \\ \alpha_o p^o(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_{no} [k_1 + (1 - k_1) e^{-K t}] \\ \alpha_o k_0 (1 - e^{-K t}) \end{bmatrix} \quad (4.72)$$

L'evoluzione forzata dell'aspettazione di stato è data, tramite il risultato (4.70), dalla seguente formula (vedi (4.65))

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \mathbb{E}[m^{no}]_f(t) \\ \mathbb{E}[m^{no}]_f(t) \end{bmatrix} &= \int_0^t e^{\mathbf{F}(t-\sigma)} \mathbf{G} \mathbf{u}(\sigma) d\sigma = \\ &= \int_0^t \begin{bmatrix} \alpha_{no} [k_1 + (1 - k_1) e^{-K t}] \begin{bmatrix} k_1 e^{-\delta(t-\sigma)} + k_0 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \\ k_1 e^{-\delta(t-\sigma)} - k_1 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \end{bmatrix} \\ \alpha_o k_0 [1 - e^{-K t}] \begin{bmatrix} k_1 e^{-\delta(t-\sigma)} - k_1 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \\ k_0 e^{-\delta(t-\sigma)} - k_0 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \end{bmatrix} \\ \alpha_{no} [k_1 + (1 - k_1) e^{-K t}] \begin{bmatrix} k_0 e^{-\delta(t-\sigma)} - k_0 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \\ k_0 e^{-\delta(t-\sigma)} + k_1 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \end{bmatrix} \\ \alpha_o k_0 [1 - e^{-K t}] \begin{bmatrix} k_0 e^{-\delta(t-\sigma)} + k_1 e^{-(\delta+K)(t-\sigma)} \end{bmatrix} \end{bmatrix} d\sigma \quad (4.73) \end{aligned}$$

Integrando, la risposta in evoluzione forzata del vettore di stato risulta

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[m^{no}]_f(t) &= \frac{\alpha_{no} k_1^2}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) + \frac{k_1 (1 - k_1)}{\delta} [e^{-K t} - e^{-(\delta+K) t}] \\
&\quad + \frac{\alpha_{no} k_0 [k_1 + (1 - k_1) e^{-K t}]}{\delta + K} [1 - e^{-(\delta+K) t}] \\
&\quad + \frac{\alpha_o k_0 k_1 (1 - e^{-K t})}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
&\quad + \frac{\alpha_o k_0 k_1 (1 - e^{-K t})}{\delta + K} (-1 + e^{-(\delta+K) t})
\end{aligned} \tag{4.74}$$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[m^o]_f(t) &= \frac{\alpha_{no} k_0 (k_1 + (1 - k_1) e^{-K t})}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
&\quad + \frac{\alpha_{no} k_0 (k_1 + (1 - k_1) e^{-\delta t})}{\delta + K} \cdot (-1 + e^{-(\delta+K) t}) \\
&\quad + \frac{\alpha_o k_0^2 (1 - e^{-K t})}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
&\quad + \frac{\alpha_o k_0 k_1 (1 - e^{-K t})}{\delta + K} (1 - e^{-(\delta+K) t})
\end{aligned} \tag{4.75}$$

Riportiamo anche le formule per l'evoluzione libera dell'aspettazione nel caso, rispettivamente, di sito operatore occupato e non occupato

$$\mathbb{E}[m^o]_l(t) = \left[k_0 (1 - e^{-K t}) \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + (k_0 + k_1 e^{-K t}) \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right] e^{-\delta t} \tag{4.76}$$

$$\mathbb{E}[m^{no}]_l(t) = \left[(k_1 + k_0 e^{-K t}) \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + k_1 (1 - e^{-K t}) \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right] e^{-\delta t} \tag{4.77}$$

Effettuando la somma tra evoluzione libera e forzata, otteniamo le aspettative globali, rispettivamente, per sito operatore occupato e non occupato

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[m^o](t) = & \left[k_0 (1 - e^{-Kt}) \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + (k_0 + k_1 e^{-Kt}) \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right] e^{-\delta t} \\
& + \frac{k_0 (\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0) + k_0^2 (\alpha_{no} - \alpha_o) e^{-kt}}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
& + \frac{k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no}) - k_0 (\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0) e^{-Kt}}{\delta + K} (1 - e^{-(\delta+K)t})
\end{aligned} \tag{4.78}$$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[m^{no}](t) = & \left[(k_1 + k_0 e^{-Kt}) \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + k_1 (1 - e^{-kt}) \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right] e^{-\delta t} \\
& + \frac{k_1 (\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0) + k_1 k_0 (1 - \alpha_o) e^{-Kt}}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
& + \frac{k_0 k_1 (\alpha_{no} - \alpha_o) + k_0 (\alpha_{no} k_0 + \alpha_o k_1) e^{-Kt}}{\delta + K} (1 - e^{-(\delta+K)t})
\end{aligned} \tag{4.79}$$

Facendo la somma tra (4.78) e (4.79), dopo semplici passaggi di raccoglimento, si ottiene l'andamento globale dell'aspettazione di stato

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[m](t) = & \mathbb{E}[m^o](t) + \mathbb{E}[m^{no}](t) = \mathbb{E}[m]_l(t) + \mathbb{E}[m]_f(t) \\
= & e^{-\delta t} \mathbb{E}[m]_l(0) \\
& + \frac{\alpha_o k_0 + \alpha_{no} k_1 + k_0 k_1 (1 - \alpha_o) e^{-Kt}}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\
& + \frac{\alpha_{no} k_0^2 (e^{-Kt} - e^{-\delta t})}{\delta + K} (1 - e^{-(\delta+K)t})
\end{aligned} \tag{4.80}$$

Ragioniamo ora in termini di comportamento a regime del sistema, intendendo con ciò i limiti asintotici delle risposte forzate (il contributo asintotico dell'evoluzione libera è nullo) delle aspettative

$$\mathbb{E}[m^{no}]_\infty^f \stackrel{def}{=} \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}[m^{no}]_f(t) = \frac{\alpha_{no} k_1^2 + \alpha_o k_0 k_1}{\delta} + \frac{\alpha_{no} k_1 k_0 - \alpha_o k_0 k_1}{\delta + K} \quad (4.81)$$

$$\mathbb{E}[m^o]_\infty^f \stackrel{def}{=} \lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}[m^o]_f(t) = \frac{\alpha_{no} k_1 k_0 + \alpha_o k_0^2}{\delta} + \frac{\alpha_o k_0 k_1 - \alpha_{no} k_0 k_1}{\delta + K} \quad (4.82)$$

L'aspettazione asintotica globale (che tiene conto della dinamica completa del sito operatore) della quantità, m , di mRNA risulta

$$\mathbb{E}[m]_\infty \stackrel{def}{=} \mathbb{E}[m]_\infty^f = \mathbb{E}[m^{no}]_\infty^f + \mathbb{E}[m^o]_\infty^f = \frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0}{\delta} \quad (4.83)$$

4.4.2 Varianza di stato

In questa sottosezione riportiamo la potenza statistica e la varianza tempo-varianti e a regime.

Si vogliono calcolare la potenza statistica e la varianza della variabile di stato m . E' noto dal calcolo delle probabilità che la matrice di covarianza di un vettore aleatorio \mathbf{x} (il vettore di stato nel nostro caso) si calcola nel seguente modo

$$Var(\mathbf{x}) = \mathbb{E} \left[\left(\mathbf{x} - \mathbb{E}[\mathbf{x}] \right) \left(\mathbf{x} - \mathbb{E}[\mathbf{x}] \right)^T \right] = \mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{x}^T] - \mathbb{E}[\mathbf{x}] \mathbb{E}[\mathbf{x}]^T \quad (4.84)$$

Calcoliamo dunque la matrice di potenza statistica $\mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{x}^T]$ dello stato. Scriviamo la formula per calcolare tale matrice (nel caso discreto)

$$\mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{x}^T] = \sum_{\mathbf{x}} \mathbf{x} \mathbf{x}^T \mathbb{P}[\mathbf{x}] \quad (4.85)$$

Per calcolarla esplicitamente, analogamente al procedimento utilizzato per il calcolo dell'aspettazione, si derivano rispetto al tempo entrambi i membri dell'espressione della potenza statistica (supponendo di poter portare la derivata sotto il segno di integrale) ottenendo

$$\frac{d \mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{x}^T]}{dt} = \sum_{\mathbf{x}} \mathbf{x} \mathbf{x}^T \frac{\partial \mathbb{P}[\mathbf{x}, t]}{\partial t} \quad (4.86)$$

Sostituendo nell'equazione (4.86) la CME del sistema si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d \mathbb{E}[\mathbf{x} \mathbf{x}^T]}{dt} = \sum_{m \in \mathbb{Z}} \sum_{s \in \{0,1\}} \begin{bmatrix} s^2 & sm \\ ms & m^2 \end{bmatrix} \left\{ \alpha_s (p_{m-1}^s - p_m^s) + \delta \left[(m+1) p_{m+1}^s - m p_m^s \right] \right. \\ \left. + K (k_{\hat{s}} p_m^{\hat{s}}) - k_s p_m^s \right\} \end{aligned} \quad (4.87)$$

Siccome siamo interessati alla varianza della sola componente m dello stato, consideriamo la seconda componente diagonale della matrice dell'equazione (4.87). Dopo opportune semplificazioni si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d \mathbb{E}[m^2]}{dt} = \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m^2 \alpha_{no} p_{m-1}^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m^2 \alpha_{no} p_m^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m^2 (m+1) \delta p_{m+1}^{no}) \\ + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m^3 \delta p_m^{no}) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m^2 \alpha_o p_{m-1}^o) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m^2 \alpha_o p_m^o) \\ + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (m^2 (m+1) \delta p_m^o) + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (-m^3 \delta p_m^o) \quad (4.88) \end{aligned}$$

Effettuiamo ora dei cambi di variabili al fine di ottenere una dipendenza solo da p_m^s . Consideriamo la prima sommatoria della formula (4.88)

$$\begin{aligned} \sum_{m \in \mathbb{Z}} m^2 \alpha_{no} p_{m-1}^{no} \big|_{m' \triangleq m-1} &= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (m' + 1)^2 \alpha_{no} p_{m'}^{no} \\ &= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} m'^2 \alpha_{no} p_{m'}^{no} + \sum_{m' \in \mathbb{Z}} 2m' \alpha_{no} p_{m'}^{no} + \sum_{m' \in \mathbb{Z}} \alpha_{no} p_{m'}^{no} \end{aligned} \quad (4.89)$$

Una formula analoga si ottiene per la quinta sommatoria di (4.88). Consideriamo ora la terza sommatoria dell'equazione (4.88)

$$\begin{aligned}
\sum_{m \in \mathbb{Z}} (m^2 (m+1) \delta p_{m+1}^{no}) \big|_{m' \triangleq m+1} &= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (m' (m'-1)^2 \delta p_{m'}^{no}) \\
&= \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (m'^3 \delta p_m^{no}) + \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (-2m'^2 \delta p_{m'}^{no}) + \sum_{m' \in \mathbb{Z}} (m' \delta p_{m'}^{no})
\end{aligned} \tag{4.90}$$

Una formula analoga si ottiene per la sesta sommatoria di (4.88). Sostituendo le (4.89) e (4.90) in (4.88), dopo opportune semplificazioni e raccoglimenti, si ottiene

$$\begin{aligned}
\frac{d \mathbb{E}[m^2]}{dt} &= -2 \delta \mathbb{E}[m^2] + (2\alpha_{no} + \delta) \mathbb{E}[m^{no}] + (2\alpha_o + \delta) \mathbb{E}[m^o] + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_{no} p_m^{no}) \\
&\quad + \sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_o p_m^o)
\end{aligned} \tag{4.91}$$

Dalla (4.59) si sa che

$$\sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_{no} p_m^{no}) = \alpha_{no} p^{no} \tag{4.92}$$

$$\sum_{m \in \mathbb{Z}} (\alpha_o p_m^o) = \alpha_o p^o \tag{4.93}$$

Conseguentemente la (4.91) si riscrive come segue

$$\frac{d \mathbb{E}[m^2]}{dt} = -2 \delta \mathbb{E}[m^2] + \underbrace{(2\alpha_{no} + \delta) \mathbb{E}[m^{no}] + (2\alpha_o + \delta) \mathbb{E}[m^o] + \alpha_{no} p^{no} + \alpha_o p^o}_{\text{termine noto} \triangleq q} \tag{4.94}$$

Si osserva, banalmente, che il termine q nell'equazione (4.94) è noto, una volta calcolata l'aspettazione di stato e risolta la CME del sottosistema dei siti operatori (nel contesto di singolo sito).

Risolviamo l'equazione (4.94) con il metodo di variazione delle costanti

$$\mathbb{E}[m^2](t) = e^{-\int 2\delta dt} \left[\int q(t) e^{\int 2\delta dt} dt + c \right] \tag{4.95}$$

Integrando si ottiene l'evoluzione nel tempo della potenza statistica. Sottraendo da questa il quadrato dell'aspettazione si ottiene il seguente risultato per la varianza della quantità, m , di mRNA nel tempo

$$\begin{aligned}
var[m](t) = & (2\alpha_{no} + \delta) \left\{ \frac{k_1 \left[\mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right]}{\delta} e^{-\delta t} \right. \\
& + \frac{k_0 \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) - k_1 \mathbb{E}[m^o]_l(0)}{\delta - K} e^{-(\delta+K)t} - \frac{k_1 (\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0)}{\delta^2} e^{-\delta t} \\
& + \frac{k_0 \left\{ (\delta - K) \left[(\delta + K) k_1 + \alpha_{no} k_0 \delta - k_1 \alpha_o K \right] + k_1 \alpha_o \delta^2 \right\}}{\delta (\delta^2 - K^2) (2\delta - K)} e^{-Kt} \\
& + \frac{k_0 k_1 \left[(\delta + K) (\alpha_o - 1) + \delta (\alpha_o - \alpha_{no}) \right]}{\delta (\delta^2 - K^2)} e^{-(\delta+K)t} \\
& - \frac{k_0 (\alpha_{no} k_0 + \alpha_o k_1)}{(\delta + K) (\delta - 2K)} e^{-(\delta+2K)t} \\
& \left. + \frac{k_1 \left[(\delta + K) (\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0) + k_0 \delta (\alpha_{no} - \alpha_o) \right]}{2\delta^2 (\delta + K)} \right\} \\
& + (2\alpha_o + \delta) \left\{ \frac{k_0 \left[\mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + \mathbb{E}[m^o]_l(0) \right]}{\delta} e^{-\delta t} \right. \\
& + \frac{k_0 \mathbb{E}[m^{no}]_l(0) + k_1 \mathbb{E}[m^o]_l(0)}{\delta - K} e^{-(\delta+K)t} - \frac{k_0 (\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0)}{\delta^2} e^{-\delta t} \\
& \left. + \frac{k_0 \left\{ (\delta - K) \left[k_0 (\delta + K) (\alpha_{no} - \alpha_o) - \delta (\alpha_{no} k_0 - \alpha_o k_1) \right] + \delta^2 \alpha_o k_1 \right\}}{\delta (\delta^2 - K^2) (2\delta - K)} e^{-Kt} \right\}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{k_0 (\delta + K) (\alpha_o k_0 - \alpha_{no} k_1) + k_0 k_1 \delta (\alpha_{no} - \alpha_o)}{\delta (\delta^2 - K^2)} e^{-(\delta+K)t} \\
& + \frac{k_0 (\alpha_{no} k_0 + \alpha_o k_1)}{(\delta + K) (\delta - 2K)} e^{-(\delta+2K)t} \\
& + \frac{k_0 \left[(\delta + K) (\alpha_o k_0 + \alpha_{no} k_1) + k_1 \delta (\alpha_o - \alpha_{no}) \right]}{2 \delta^2 (\delta + K)} \Bigg\} \\
& + \frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_1}{2 \delta} + \frac{\alpha_{no} k_0}{2 \delta - K} - \frac{\alpha_o k_0}{2 \delta - K} e^{-Kt} + \text{costante} \cdot e^{-2\delta t}
\end{aligned} \tag{4.96}$$

Si precisa che la costante c (nell'ultimo termine dell'equazione (4.96)) va determinata in funzione delle condizioni iniziali che si impongono.

Ragionando in termini di comportamento a regime del sistema (analogamente a quanto fatto per l'aspettazione), portando al limite la potenza statistica si ottiene

$$\mathbb{E}[m^2]_\infty = \frac{A}{2\delta} \tag{4.97}$$

dove

$$\begin{aligned}
A \triangleq & (2\alpha_{no} + \delta) \left(\frac{\alpha_{no} k_1^2 + \alpha_o k_0 k_1}{\delta} + \frac{\alpha_{no} k_1 k_0 - \alpha_o k_0 k_1}{\delta + K} \right) \\
& + (2\alpha_o + \delta) \left(\frac{\alpha_{no} k_1 k_0 + \alpha_o k_0^2}{\delta} + \frac{\alpha_o k_0 k_1 - \alpha_{no} k_1 k_0}{\delta + K} \right) + \alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0
\end{aligned} \tag{4.98}$$

La varianza asintotica della variabile di stato m si ottiene con la seguente formula (o alternativamente portando al limite l'espressione (4.96))

$$Var(m)_\infty = \mathbb{E}[m^2]_\infty - \left(\mathbb{E}[m]_\infty \right)^2 = \frac{A}{2\delta} - \left(\frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0}{\delta} \right)^2 \tag{4.99}$$

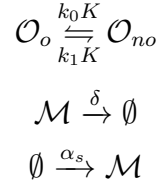
Dopo lunghi, ma semplici, conti algebrici la varianza asintotica può essere esplicitata nella forma

$$Var(m)_\infty = \frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0}{\delta} + k_0 k_1 \left(\frac{\alpha_{no} - \alpha_o}{\delta} \right)^2 \frac{\delta}{\delta + K} \quad (4.100)$$

Possiamo riassumere i risultati della descrizione statistica di potenza come riportato di seguito

Proposizione 4.2.

Per il modello di trascrizione del DNA, descritto dal seguente sistema di reazioni biochimiche



con

$$\alpha_s \triangleq \begin{cases} \alpha_{no} & \text{se sito operatore non occupato} \\ \alpha_o & \text{se sito operatore occupato} \end{cases}$$

e con il vincolo $k_0 + k_1 = 1$,

la descrizione statistica di potenza, asintotica (a regime), per la quantità m , di mRNA (\mathcal{M}), risulta

$$\mathbb{E}[m]_\infty = \frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0}{\delta} \quad (4.101)$$

$$\begin{aligned} var[m]_\infty &= \frac{\alpha_{no} k_1 + \alpha_o k_0}{\delta} + k_0 k_1 \left(\frac{\alpha_{no} - \alpha_o}{\delta} \right)^2 \frac{\delta}{\delta + K} \\ &= \mathbb{E}[m]_\infty + k_0 k_1 \left(\frac{\alpha_{no} - \alpha_o}{\delta} \right)^2 \frac{\delta}{\delta + K} \end{aligned} \quad (4.102)$$

Dal risultato precedente si osserva che la varianza è costituita dalla somma di due termini. Se non ci fosse il secondo termine si avrebbe $\mathbb{E}[m]_\infty = var[m]_\infty$. Di conseguenza si avrebbe un modello descritto da una dinamica di *Poisson* il che è coerente con il risultato derivante dalla Meccanica Statistica, riportato nel capitolo 1, per il quale le reazioni chimiche sono descritte da una distribuzione statistica *Poissoniana*. L'aver introdotto la dinamica non lineare, regolata dai siti operatori, inerente la rate constant di sintesi

dell'mRNA, α_s , ha reso la d.d.p. che governa il sistema più che *Poissoniana*. Se la rate constant α_s assumesse un solo valore si avrebbe la scomparsa del secondo termine, con il risultato di avere proprio una distribuzione di *Poisson*. Questo caso è comunque poco realistico, in quanto è auspicabile che il rate di sintesi dell'mRNA cambi con l'attivazione o meno del sito operatore.

Dalla proposizione precedente possiamo dedurre un'interessante proprietà del modello

Corollario 1.

Il modello (4.1) risulta, relativamente alla variabile m (quantità di mRNA), asintoticamente stazionario.

Dimostrazione.

Immediata (media e varianza asintotiche sono costanti nel tempo). □

4.5 Conclusioni

In questo capitolo si è dimostrata la scrittura del modello di trascrizione del *DNA* considerato, in termini di *ME*. Dalla descrizione di popolazione si è ottenuta una forma matematica in termini di singolo circuito genico. E' stata inoltre dimostrato il significato delle costanti k_0 e k_1 sia nel caso deterministico (frazioni molari) che nel caso probabilistico (d.d.p. a regime del sottosistema dei siti operatori). Si è inoltre dimostrata la descrizione di potenza, per il sistema, sia tempo variante che a regime. Infine si è dimostrata la stazionarietà a regime del sistema.

Capitolo 5

FPE e SDE del Modello

“La verità è una cosa troppo complicata perchè permetta qualcosa di diverso dalle approssimazioni”.

(Jhon von Neumann)

In questo capitolo presentiamo la scrittura della ME in termini di FPE nel caso di fluttuazioni veloci dei siti operatori. Calcoliamo inoltre la d.d.p., la descrizione di potenza dalla FPE, la correlazione e dimostriamo l'ergodicità. Infine otteniamo il sistema in forma di SDE nel caso di transizioni veloci dei siti operatori.

5.1 Rivisitazione del modello in termini continui

Specifichiamo le modifiche da apportare alla formulazione matematica del modello nel caso di rivisitarlo in termini continui.

La quantità di mRNA, m , è abbastanza più grande di uno, si può optare per una scrittura diffusiva della ME (i.e. in termini di FPE). In questo caso, come specificato nel capitolo 2 bisogna ridefinire una variabile opportuna in termini continui per l'mRNA. A questo proposito, seguiamo l'indicazione del paper [25] e definiamo la variabile continua come segue

$$x \triangleq \frac{m}{\mathbb{E}[m]_{\infty}} \quad (5.1)$$

La variabile x risulta quindi continua e adimensionale perchè normalizzata alla media stazionaria della quantità di mRNA. In modo alternativo si può anche definire la variabile x come una concentrazione (nel senso classico del termine) normalizzando m al volume cellulare.

Per quanto concerne la d.d.p. $p_m(t)$ descritta dalla *ME* del sistema, si ricorda che essa risulta continua nel tempo ma discreta rispetto allo stato e in particolare rispetto a m . Nella rivisitazione diffusiva dobbiamo considerare la d.d.p. relativamente alla variabile continua x definita in (5.1). A questo proposito consideriamo una nuova d.d.p. $f(x, t)$ relativa ad x tale che

$$p_m^o(t) = \int_{\frac{m-\frac{1}{2}}{\mathbb{E}[m]_\infty}}^{\frac{m+\frac{1}{2}}{\mathbb{E}[m]_\infty}} f_o(x, t) dx \quad (5.2)$$

per la dinamica in cui il sito operatore è occupato, mentre

$$p_m^{no}(t) = \int_{\frac{m-\frac{1}{2}}{\mathbb{E}[m]_\infty}}^{\frac{m+\frac{1}{2}}{\mathbb{E}[m]_\infty}} f_{no}(x, t) dx \quad (5.3)$$

per la dinamica in cui il sito operatore è non occupato.

Secondo il paper [25] e le formula della varianza a regime (4.102) si sottolinea che la varianza delle fluttuazioni stocastiche del sistema decresce con l'aumentare del rate di transizione, K , del sottosistema dei siti operatori. Dal paper [55] si evince inoltre che tanto più elevata è la rate di transizione K , quindi più veloce è la dinamica di transizione dei siti operatori, tanto più le fluttuazioni vengono mediate rispetto alla scala temporale principale, con il vantaggio di non avere più una dinamica bistabile (stato occupato e non occupato) bensì monostabile. A questo proposito, definendo la d.d.p. globale $f(x, t) \triangleq f_o(x, t) + f_{no}(x, t)$ e definendo la variabile ausiliaria $\lambda_m \triangleq k_0 p_m^o + k_1 p_m^{no}$ riscriviamo la *ME* (seguendo [25]) secondo le seguenti due equazioni

$$\begin{aligned} \frac{dp_m}{dt} &= (\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0) (p_{m-1} - p_m) + \delta ((m+1) p_{m+1} - m p_m) \\ &+ (\alpha_o - \alpha_{no}) (\lambda_{m-1} - \lambda_m) \end{aligned} \quad (5.4)$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\lambda_m}{dt} = & -K \lambda_m + (k_0 \alpha_o + k_1 \alpha_{no}) (k_0 - k_1) (\lambda_{m-1} - \lambda_m) \\
& + \delta (k_0 - k_1)^2 ((m+1) \lambda_{m+1} - m \lambda_m) \\
& + k_0 k_1 (\alpha_{no} - \alpha_o) (p_{m-1} - p_m)
\end{aligned} \tag{5.5}$$

A questo punto secondo le ipotesi di [55] quando K è elevato e in particolare quando è molto più grande di α_{no} , α_o e $\delta \mathbb{E}[m]_\infty$, allora la variabile ausiliaria λ assume uno stato pressochè stazionario per qualsiasi valore della d.d.p. p . Per soddisfare a questa condizione di fatto si annulla la derivata dell'equazione (5.5) e si sostituisce all'interno dell'equazione (5.4), ottenendo la seguente *ME* monostabile

$$\begin{aligned}
\frac{dp_m}{dt} = & (\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0) (p_{m-1} - p_m) + \delta ((m+1) p_{m+1} - m p_m) \\
& + \frac{1}{K} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 (p_{m-2} - 2 p_{m-1} + p_m)
\end{aligned} \tag{5.6}$$

Tale *ME* vale appunto nel caso di fluttuazioni veloci del sottosistema dei siti operatori e quindi nel contesto di rumore stocastico non troppo elevato, tendente ad assumere una dinamica *Poissoniana* (infatti dalla formule della varianza e media a regime ricavate nel capitolo 4, si evince che più elevata è la rate constant K più la varianza diminuisce e tende a divenire uguale alla media, soddisfacendo dunque una dinamica di *Poisson*).

5.2 Approccio di *Fokker - Planck*

In questa sezione seguiamo l'approccio classico di Fokker per derivare una FPE che gestisca bene il sistema nel caso di fluttuazioni veloci.

Consideriamo, in modo alternativo all'approccio di [25], la *ME* (5.6) e secondo l'approccio classico di *Adriaan Fokker* la sviluppiamo con *Taylor*, fino al secondo ordine, relativamente all'incremento $\frac{1}{\mathbb{E}[m]_\infty}$; sostituiamo ovviamente la d.d.p. $p_m(t)$ con la d.d.p. $f(x, t)$ definita in (5.2). In questo contesto scriviamo l'operatore di traslazione con la notazione $T_x(\cdot)$, dove l'argomento è l'incremento da considerare nello sviluppo con *Taylor*. Otteniamo dunque

$$\begin{aligned}
\partial_t f(x, t) &= (\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0) \left[T_x(-\mathbb{E}^{-1}[m]_\infty) - 1 \right] f(x, t) \\
&+ \delta \mathbb{E}[m]_\infty \left[T_x(+\mathbb{E}^{-1}[m]_\infty) - 1 \right] x f(x, t) \\
&+ \frac{1}{K} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \left[T_x(-2\mathbb{E}^{-1}[m]_\infty) - 2T_x(-\mathbb{E}^{-1}[m]_\infty) - 1 \right] f(x, t)
\end{aligned} \tag{5.7}$$

Applichiamo in forma esplicita l'operatore di traslazione

$$\begin{aligned}
\partial_t f(x, t) &= \\
&(\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0) \left[f(x, t) - \mathbb{E}^{-1}[m]_\infty \partial_x f(x, t) + 2\mathbb{E}^{-2}[m]_\infty \partial_x^2 f(x, t) - f(x, t) \right] \\
&+ \delta \mathbb{E}[m]_\infty \left[x f(x, t) + \mathbb{E}^{-1}[m]_\infty \partial_x f(x, t) + 2\mathbb{E}^{-2}[m]_\infty \partial_x^2 (x f(x, t)) - x f(x, t) \right] \\
&+ \frac{1}{K} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \left[f(x, t) - 2\mathbb{E}^{-2}[m]_\infty + 2\mathbb{E}^{-2}[m]_\infty \partial_x^2 f(x, t) - 2 \left(f(x, t) \right. \right. \\
&\left. \left. - \mathbb{E}^{-1}[m]_\infty \partial_x f(x, t) + \frac{1}{2} \mathbb{E}^{-2}[m]_\infty \partial_x^2 f(x, t) \right) + f(x, t) \right]
\end{aligned} \tag{5.8}$$

Dopo semplificazioni e semplici raccoglimenti si ottiene

$$\begin{aligned}
\partial_t f(x, t) &= -\partial_x \left[\left(\frac{\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0}{\mathbb{E}[m]_\infty} - \frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} x \right) f(x, t) \right] \\
&+ \frac{1}{2} \partial_x^2 \left[\left(\frac{\alpha_o k_1 + \alpha_{no} k_0}{\mathbb{E}^2[m]_\infty} + \frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} x + \frac{2}{K} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \frac{1}{\mathbb{E}[m]_\infty} \right) f(x, t) \right]
\end{aligned} \tag{5.9}$$

Ricordando il valore dell'aspettazione a regime $\mathbb{E}[m]_\infty$ (si veda 4.101), tramite semplici passaggi algebrici, si perviene alla forma finale dell'equazione di

Fokker - Planck descrivente il sistema in regime di fluttuazioni veloci

$$\begin{aligned}
\partial_t f(x, t) &= -\partial_x \left[\delta(1-x) f(x, t) \right] \\
&+ \frac{1}{2} \partial_x^2 \left\{ \left[\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \right] f(x, t) \right\} \\
&\triangleq \partial_x [A(x, t) f(x, t)] + \frac{1}{2} \partial_x^2 [B(x, t) f(x, t)]
\end{aligned} \tag{5.10}$$

dove

$$A(x, t) \triangleq \delta(1-x) f(x, t) \tag{5.11}$$

$$B(x, t) \triangleq \frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \tag{5.12}$$

sono rispettivamente i termini di *drift* di *diffusion* del sistema.

5.2.1 Densità di probabilità stazionaria

Ricaviamo la densità di probabilità del sistema per il comportamento in regime stazionario

Nota la *FPE* del sistema è possibile calcolare la densità di probabilità della traiettoria di stato. Normalmente è di maggiore interesse pratico valutare il comportamento del sistema a regime. Dalle formule di media e varianza a regime (4.102) abbiamo valutato che, essendo esse costanti, il sistema è stazionario (a regime). Di conseguenza il modello studiato presenta, almeno per la dinamica che regola la quantità di mRNA nel tempo, le caratteristiche di un processo omogeneo. Considerato questo, l'equazione di *Fokker-Planck* (5.10) a regime stazionario assume la seguente forma ordinaria

$$\frac{d[A(x) f_s(x)]}{dt} - \frac{1}{2} \frac{d^2[B(x) f_s(x)]}{dt^2} = \frac{d\phi(x)}{dt} = 0 \tag{5.13}$$

dove il flusso $\phi(x)$ è dato da

$$\begin{aligned}
\phi(x) &= A(x) f_s(x) - \frac{1}{2} \frac{d[B(x) f_s(x)]}{dt} \\
&= \delta(1-x) f_s(x, t) \\
&\quad - \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left[\left(\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \right) f_s(x) \right]
\end{aligned} \tag{5.14}$$

Dalla (5.13) si vede che la derivata del flusso è nulla e quindi il flusso è costante

$$\phi(x) = \text{costante} \tag{5.15}$$

La variabile x del sistema è in sostanza una misura della concentrazione e nel nostro caso è normalizzata alla media. La concentrazione x varia dunque in un intervallo $x \in [a, b]$. L'estremo inferiore a è nullo in quanto una concentrazione non può assumere valori negativi e l'estremo superiore, nel caso ideale dovrebbe coincidere con la media del processo anche se nel nostro caso coincide con 1 (si è normalizzato rispetto al valor medio). Tuttavia, anche a regime il sistema è soggetto a fluttuazioni stocastiche, quindi l'estremo superiore b sarà in generale maggiore di 1, comunque limitato (se il sistema persiste in comportamento stazionario). Questo significa che la concentrazione deve rimanere entro l'intervallo $[a, b]$. Possiamo quindi pensare ad una barriera riflettente ottenendo così

$$\phi(x) = \phi(a) = \phi(b) = 0 \tag{5.16}$$

Di conseguenza, con il flusso nullo l'equazione (5.14) diviene

$$\begin{aligned}
0 &= \delta(1-x) f_s(x, t) \\
&= \frac{d}{dt} \left[\left(\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \right) f_s(x) \right]
\end{aligned} \tag{5.17}$$

(si veda anche la sezione sulla soluzione stazionaria della FPE nel capitolo 2).

Integrando si ottiene la seguente d.d.p. stazionaria

$$f_s(x) = \frac{n}{B(x)} \exp \left[2 \int_a^x \frac{A(x')}{B(x')} dx' \right] \tag{5.18}$$

dove n è una costante normalizzante che permette di imporre che $f_s(x)$ sia effettivamente un d.d.p. e cioè

$$\int_a^b f_s(x) dx = 1 \quad (5.19)$$

Da ricordare, come già precisato nel capitolo 2 (paragrafo 2.3), che la forma (5.18) coincide con il risultato di d.d.p. stazionaria per un sistema chimico trovato nel contesto della meccanica statistica.

Tornando al nostro caso specifico si ha

$$f_s(x) = \frac{n}{\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2} \cdot \exp \left[2 \int_0^x \frac{\delta(1-x')}{\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2} dx' \right] \quad (5.20)$$

Dopo diversi passaggi, che non riportiamo, si ottiene

$$f_s(x) = \frac{n K \mathbb{E}^2[m]_\infty}{\delta K \mathbb{E}[m]_\infty (1+x) + 2 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2} \cdot \left[\frac{\delta \mathbb{E}[m]_\infty K + 2 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2}{\delta \mathbb{E}[m]_\infty K (1+x) + 2 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2} \right]^{\frac{4 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2}{\delta K}} \cdot e^{-2 \mathbb{E}[m]_\infty x} \quad (5.21)$$

Osserviamo che la d.d.p. stazionaria (5.21) ad una prima analisi (secondo l'ottica classica dell'analisi di funzione) si estende anche per x negativi e inoltre per $x = -1$ diverge. Ci si potrebbe quindi stupire che $f_s(x)$ possa rappresentare una d.d.p.. Tuttavia il risultato non va letto in termini solo prettamente matematici, ma bisogna aggiungere anche i vincoli fisici del problema allo studio. Siccome x è, nel nostro caso, il rapporto tra il copy number di mRNA e la media a regime della quantità di quest'ultimo (ma può benissimo rappresentare, con alternativa, ma comunque buona definizione, la concentrazione nel senso classico del termine) essa non può assumere valori negativi. Di conseguenza, detta $f_s^r(x)$ la d.d.p. reale (che tiene conto del vincolo appena esposto) è più corretto scrivere

$$f_s^r(x) \triangleq f_s(x) 1(x) \quad (5.22)$$

dove $1(x)$ è il gradino unitario, così da considerare la $f_s(x)$ solo per $x \geq 0$. In queste condizioni si osserva ulteriormente che $f_s^r(x)$ è sostanzialmente una d.d.p. esponenziale.

5.2.2 Descrizione di potenza dalla *FPE*

Ricaviamo la descrizione di potenza, per dinamica veloce dei siti operatorii, dalla FPE e la confrontiamo con la descrizione di potenza ottenuta dalla CME.

Dall'equazione di *Fokker-Planck* (5.13) è possibile valutare le evoluzioni di media e varianza nel tempo, ovviamente valide nel contesto di fluttuazioni veloci. Per calcolare i primi due momenti statistici applichiamo il Teorema 2.1.

Per il calcolo della media si può scrivere la seguente equazione differenziale

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathbb{E}[x]}{\partial t} &= \mathbb{E}[A(x)] \\ &= \mathbb{E}[\delta(1-x)] \\ &= -\delta \mathbb{E}[x] + \delta\end{aligned}\tag{5.23}$$

Imponendo come condizione iniziale $\mathbb{E}[x(0)] = 0$, la soluzione dell'equazione (5.23) risulta essere

$$\mathbb{E}[x(t)] = 1 - e^{-\delta t}\tag{5.24}$$

Ricordiamo che x è normalizzata alla media di mRNA, quindi se si vuole ottenere la media in funzione del copy number, m , di mRNA basta sostituire nell'equazione (5.24) $x = \frac{m}{\mathbb{E}[m]_\infty}$, ottenendo

$$\mathbb{E}[m(t)] = \mathbb{E}[m]_\infty \left(1 - e^{-\delta t}\right)\tag{5.25}$$

Può stupire il fatto di non avere, nell'evoluzione della media, una dipendenza dalla rate K che esprime la “velocità” di transizione dei siti operatori (anche, se in realtà, è presente come fattore la media a regime che contiene sia la dipendenza dal rate di sintesi che dalle costanti adimensionali k_0 e k_1 presenti nella dinamica dei siti operatori). È da sottolineare nuovamente che, la

media ottenuta, è da considerarsi valida nel caso di fluttuazioni veloci e quindi è intuitivo e logico che sia una soluzione approssimata, dell'aspettazione vera ricavata dalla *ME* (ricavata nel capitolo 4). Per avvalorare ancor più questa constatazione, richiamiamo l'aspettazione vera ottenuta nel capitolo 4

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[m](t) &= e^{-\delta t} \mathbb{E}[m]_l(0) \\ &+ \frac{\alpha_o k_0 + \alpha_{no} k_1 + k_0 k_1 (1 - \alpha_o) e^{-K t}}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \\ &+ \frac{\alpha_{no} k_0^2 (e^{-K t} - e^{-\delta t})}{\delta + K} (1 - e^{-(\delta+K)t})\end{aligned}\quad (5.26)$$

Notiamo che per fluttuazioni veloci K tende a crescere sempre di più. Al limite, portando $K \rightarrow \infty$ nell'equazione precedente, si ottiene

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \mathbb{E}[m(t)] = \mathbb{E}[m(0)]_l + \frac{\alpha_o k_0 + \alpha_{no} k_1}{\delta} (1 - e^{-\delta t}) \quad (5.27)$$

Se si ipotizza che $\mathbb{E}[m(0)]_l = 0$ e riconoscendo nel coefficiente del secondo termine la media a regime si ottiene esattamente la (5.25).

Per quanto concerne il momento del secondo ordine si può scrivere, sempre applicando il Teorema 2.1, la seguente equazione differenziale

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathbb{E}[x^2]}{\partial t} &= 2 \mathbb{E}[x A(x)] + \mathbb{E}[B(x)] \\ &= 2 \mathbb{E}[x \delta (1 - x)] + \mathbb{E}\left[\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1 + x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2\right]\end{aligned}\quad (5.28)$$

Per calcolare la varianza, basta sottrarre alla soluzione dell'equazione (5.28) il quadrato della media. Si ottiene dunque

$$\begin{aligned}
var(x) &= \mathbb{E}[x^2] - \mathbb{E}^2[x] \\
&= \frac{2 \delta \mathbb{E}^2[m]_\infty + 2 \delta K \mathbb{E}[m]_\infty + 2 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2}{2 \delta K \mathbb{E}^2[m]_\infty} (1 - e^{-2 \delta t}) \\
&\quad - \left(1 - \frac{1}{\mathbb{E}[m]_\infty}\right) e^{-\delta t} - 1
\end{aligned} \tag{5.29}$$

Se interessa valutare la varianza in termini di copy number m basta applicare $x = \frac{m}{\mathbb{E}[m]_\infty}$ alla (5.29) ottenendo immediatamente

$$\begin{aligned}
var(m) &= \frac{2 \delta \mathbb{E}^2[m]_\infty + 2 \delta K \mathbb{E}[m]_\infty + 2 k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2}{2 \delta K \mathbb{E}[m]_\infty} (1 - e^{-2 \delta t}) \\
&\quad - \left(\mathbb{E}[m]_\infty - 1\right) e^{-\delta t} - \mathbb{E}[m]_\infty
\end{aligned} \tag{5.30}$$

Dal [36] riportiamo un utile Teorema che permette di calcolare, per un sistema lineare markoviano, la correlazione stazionaria.

Teorema 5.1.

Si consideri un sistema markoviano la cui aspettazione è rappresentabile per mezzo di un'equazione differenziale lineare. Allora la correlazione stazionaria del sistema è descritta da una legge matematica con stessa struttura della legge descrivente l'aspettazione e con condizione iniziale la varianza stazionaria del sistema.

Applicando il Teorema precedente calcoliamo la correlazione, $r_{x,s}(\tau)$, della variabile di stato attinente la quantità di mRNA nel caso di fluttuazioni veloci.

L'equazione differenziale descrivente la correlazione stazionaria risulta essere

$$\frac{d r_{x,s}(\tau)}{d\tau} = -\delta r_{x,s}(\tau) + \delta \tag{5.31}$$

Imponendo come condizione iniziale la varianza stazionaria, ricavata portando al limite la (5.29), si ottiene

$$r_{x,s}(\tau) = 1 + A e^{-\delta|\tau|} \quad (5.32)$$

dove

$$A \triangleq \left(\frac{\delta \mathbb{E}^2[m]_{\infty} + \delta K \mathbb{E}[m]_{\infty} + k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2}{\delta K \mathbb{E}^2[m]_{\infty}} - 1 \right) \quad (5.33)$$

Si osserva che si è messo il modulo ad esponente del fattore esponenziale dell'equazione precedente, perchè, per correttezza formale, la correlazione è una funzione pari. Precisiamo inoltre che la correlazione rispetto alla variabile m si ricava nel modo seguente: $r_{m,s}(\tau) = \mathbb{E}^2[m]_{\infty} \mathbb{E}[x(t) x(t_0)] = \mathbb{E}^2[m]_{\infty} r_{x,s}(\tau)$.

La formula della correlazione stazionaria, è stata valutata con condizione iniziale la varianza stazionaria (4.102), che abbiamo valutato, nel capitolo 4, essere valida per il comportamento a regime del sistema. Da questo si può dedurre che anche la correlazione stazionaria è valida per il comportamento a regime del sistema.

La media che abbiamo ottenuto dalla *FPE* risulta tempo variante, ma a regime essa diviene stazionaria e coincide con il valore trovato direttamente dalla *ME*. Noto questo, calcoliamo la covarianza stazionaria, $k_{m,s}(\tau)$ del sistema

$$\begin{aligned} k_{m,s}(\tau) &\triangleq r_{m,s}(\tau) - |\mathbb{E}[m]_{\infty}|^2 \\ &= \mathbb{E}^2[m]_{\infty} + \mathbb{E}^2[m]_{\infty} A e^{-\delta|\tau|} \\ &\quad - \mathbb{E}^2[m]_{\infty} \end{aligned} \quad (5.34)$$

Possiamo ora valutare se il sistema è ergodico. Per fare questo utilizziamo il Teorema (A.4) (in appendice A) che richiamiamo brevemente: *condizione necessaria e sufficiente affinché un sistema sia ergodico (in media) è espressa dal seguente limite*

$$\lim_{T_0 \rightarrow \infty} \langle k_{m,s}(\tau) \rangle_{[-T_0, T_0]} = \lim_{T_0 \rightarrow 0} \frac{1}{2T_0} \int_{-T_0}^{+T_0} k_{m,s}(\tau) d\tau = 0 \quad (5.35)$$

Verifichiamo dunque se tale limite vale

$$\begin{aligned}
\lim_{T_0 \rightarrow \infty} \frac{1}{2T_0} \int_{-T_0}^{+T_0} k_{m,s}(\tau) d\tau &= \lim_{T_0 \rightarrow \infty} \frac{1}{2T_0} \int_{-T_0}^{+T_0} \left(\mathbb{E}^2[m]_\infty - \mathbb{E}^2[m]_\infty \right) d\tau \\
&+ \lim_{T_0 \rightarrow \infty} \frac{1}{2T_0} \int_{-T_0}^{T_0} -\delta \mathbb{E}^2[m]_\infty A e^{-\delta|\tau|} d\tau = 0
\end{aligned} \tag{5.36}$$

Riassumiamo il risultato nella seguente Proposizione

Proposizione 5.1.

Il sistema studiato risulta essere ergodico (in media) nelle condizioni di funzionamento a regime e nell'ipotesi di transizioni veloci nella dinamica dei siti operatori.

La densità spettrale di potenza, tralasciando i facili passaggi per il calcolo della *Fourier* trasformata, risulta di conseguenza

$$\begin{aligned}
S_{x,s}(f) &= \mathcal{F}\{r_{x,s}(\tau)\} = \int_{-\infty}^{+\infty} r_{x,s}(\tau) e^{-i2\pi f\tau} d\tau \\
&= \delta(f) + \frac{A}{\delta + i2\pi f}
\end{aligned} \tag{5.37}$$

dove A è il coefficiente del termine esponenziale della (5.32).

Si denota che il sistema, in regime di fluttuazioni veloci, si comporta come un filtro passa-basso del primo ordine.

5.2.3 Equazione differenziale stocastica per fluttuazioni veloci

Otteniamo la scrittura del modello, per il regime di fluttuazioni veloci dei siti operatori, in termini di SDE.

Richiamiamo la *FPE* per fluttuazioni veloci

$$\begin{aligned}
\partial_t f(x, t) = & -\partial_x \left[\delta(1-x) f(x, t) \right] \\
& + \frac{1}{2} \partial_x^2 \left\{ \left[\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2 \right] f(x, t) \right\}
\end{aligned} \tag{5.38}$$

Dalla *FPE* precedente si ricava immediatamente, tramite il Teorema di corrispondenza 3.11 l'equazione differenziale stocastica descrivente la dinamica del sistema

$$dx(t) = \delta(1-x(t)) + \sqrt{\frac{\delta}{\mathbb{E}[m]_\infty} (1+x(t)) + \frac{2}{K \mathbb{E}^2[m]_\infty} k_0 k_1 (\alpha_o - \alpha_{no})^2} dW(t) \tag{5.39}$$

5.3 Conclusioni

In questo capitolo si è riscritto il modello, ottenuto in termini di *ME* nel capitolo 4, in termini di *FPE* nel caso di fluttuazioni veloci dei siti operatori. Dalla *FPE* si è calcolata la d.d.p. stazionaria mostrandone la natura esponenziale. E' stata inferita anche la descrizione di potenza del sistema ottenuta dalla sua formulazione in termini di *FPE* ed è stata confrontata con quella esatta ottenuta dalla *ME*, mostrando che le aspettative ottenute nei due approcci convergono al limite per K che tende all'infinito. E' stata valutata anche la correlazione e la densità spettrale di potenza del sistema, mostrando un comportamento passa basso del primo ordine. E' stata inoltre dimostrata l'ergodicità del sistema in regime di fluttuazioni veloci. Infine si è ricavata, sempre in regime di transizioni veloci, la *SDE* secondo Itô descrivente il sistema.

Capitolo 6

Simulazione

“Ci sono soltanto due possibili conclusioni: se il risultato conferma le ipotesi, allora hai appena fatto una misura. Se il risultato è contrario alle ipotesi, allora hai fatto una scoperta”.

(E. Fermi)

In questo Capitolo mostriamo delle simulazioni alla Gillespie del modello di trascrizione del DNA considerato nei capitoli 4 e 5, delineando anche il legame tra descrizione di potenza e parametri del modello. Infine viene effettuato anche il confronto tra simulazione di Gillespie e simulazione in termini di SDE per il modello considerato.

6.1 Simulazione stocastica di Gillespie

In questa sezione presentiamo il miglior algoritmo allo stato dell'arte per effettuare simulazione stocastica nel contesto dei sistemi di reazioni chimiche.

In generale la CME è raramente risolubile in forma chiusa, fatta eccezione di alcuni casi particolari. Nel 1976 *D.T. Gillespie* costruì un algoritmo di simulazione numerica che, anziché calcolare numericamente la distribuzione di massa delle traiettorie di stato del sistema, si dimostra essere in grado di calcolare i valori esatti (nella logica della formulazione della CME) della traiettoria di stato del sistema, $\mathbf{x}(t)$, in opportuni istanti di campionamento.

Il razionale, nel generare tali traiettorie discrete $\mathbf{x}(t)$, non risiede nella distribuzione di massa $\mathbb{P}[\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0]$, (vedi (1.40)) bensì in una nuova distribuzione di massa congiunta $p(\tau, k | \mathbf{x}, t)$ definita come segue

$$p(\tau, k | \mathbf{x}, t) \triangleq \mathbb{P}[\text{prossima reazione sia } R_j \text{ nell'intervallo } [t + \tau, t + \tau + d\tau) | \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}] \quad (6.1)$$

Formalmente, la funzione precedente è la distribuzione di probabilità congiunta di due variabili aleatorie: il tempo, τ , in cui avverrà la prossima reazione e l'indice k che identifica la reazione R_j che avverrà, il tutto condizionatamente alla conoscenza dello stato, $\mathbf{x}(t)$, al tempo t .

Si può dimostrare (si veda [29]) il seguente risultato

Proposizione 6.1.

L'espressione analitica esatta per la distribuzione di massa congiunta (6.1) risulta

$$p(\tau, k | \mathbf{x}, t) = h_j(\mathbf{x}(t)) \exp[-h_0(\mathbf{x}(t)) \tau] \quad (6.2)$$

dove

$$h_0(\mathbf{x}(t)) = \sum_{i=1}^m h_i(\mathbf{x}(t)) \quad (6.3)$$

Dalla (6.3), $h_0(\mathbf{x}(t))$ rappresenta la somma di tutte le propensity function delle reazioni ed è una quantità tempo variante perchè valutata sulla traiettoria di stato che a sua volta è tempo variante. Per quanto concerne la (6.2) si evince che τ è una variabile aleatoria esponenziale tale che $\mathbb{E}[\tau] = \text{std}(\tau) = \frac{1}{h_0(\mathbf{x}(t))}$ (la media e la deviazione standard coincidono). Per quanto attiene l'indice k , identificante la reazione R_j che avviene, esso è una variabile aleatoria intera, statisticamente indipendente, con probabilità $\frac{h_j(\mathbf{x}(t))}{h_0(\mathbf{x}(t))}$.

Per generare le realizzazioni delle variabili aleatorie k e τ , il metodo usato da Gillespie corrisponde ad una simulazione Monte Carlo, che consiste nell'estrarre due variabili casuali r_1 e r_2 dalla distribuzione uniforme nell'intervallo unitario e prendere come realizzazioni

$$\tau = \frac{1}{h_0(\mathbf{x}(t))} \ln\left(\frac{1}{r_1}\right) \quad (6.4)$$

$$k = \min\{n \in \mathbb{Z}\} \text{ tale che } \sum_{i=1}^k h_i(\mathbf{x}(t)) > r_2 h_0(\mathbf{x}(t)) \quad (6.5)$$

Compreso il metodo per generare le variabili aleatorie di interesse, riportiamo

di seguito lo pseudo-codice dell'algoritmo di simulazione stocastica (SSA) di *D.T. Gillespie* che permette di costruire un'esatta realizzazione discreta delle traiettorie di stato, $\mathbf{x}(t)$, del sistema.

Algoritmo 1. (Simulazione Stocastica di Gillespie)

1. *Inizializzazione dell'algoritmo scegliendo l'istante iniziale $t = t_0$ e le condizioni iniziali dello stato del sistema $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$.*
2. *Calcolo di tutte le propensity function $h_j(\mathbf{x}(t))$ e della loro somma $h_0(\mathbf{x}(t))$ per il sistema nello stato $\mathbf{x}(t)$.*
3. *Generazione dei valori delle variabili aleatorie τ e k facendo uso delle equazioni (6.4) e (6.5).*
4. *Considerare la prossima reazione effettuando le seguenti assegnazioni: $t \leftarrow t + \tau$ e $\mathbf{x} \leftarrow \mathbf{x} + \nu_j$.*
5. *Memorizzare la coppia (\mathbf{x}, t) .*
6. *Ritornare al passo 2 o altrimenti terminare la simulazione.*

La traiettoria $\mathbf{x}(t)$ ottenuta con l'algoritmo SSA potrebbe essere considerata come una versione stocastica della traiettoria ottenuta risolvendo il corrispondente sistema deterministico (RRE). Come sottolinea *D.T. Gillespie* è però da precisare che il tempo di campionamento τ che si ottiene dall'applicazione dell'algoritmo SSA è esatto e non un'approssimazione finita di un qualche infinitesimo di tempo dt , come si otterrebbe risolvendo il sistema deterministico con un risolutore ODE (Ordinary Differential Equation). Se, in particolare, risultasse che ogni traiettoria simulata con SSA fosse praticamente indistinguibile dalle traiettorie ottenute risolvendo il sistema deterministico corrispondente, allora si potrebbe concludere che la stocasticità intrinseca nel modello considerato è trascurabile. Questo, normalmente accade quando le specie chimiche in gioco sono in numero molto elevato e in tale caso gli effetti stocastici possono normalmente essere trascurati; viceversa, nel caso in cui le specie chimiche in gioco siano in numero limitato, allora, come osserva *D.T. Gillespie*, le fluttuazioni stocastiche diventano non trascurabili. In termini di simulazione, si può osservare che se le traiettorie simulate con il metodo SSA si discostano in modo significativo rispetto a quelle ottenute dal sistema deterministico, allora si può concludere che gli effetti stocastici non possono essere trascurati.

Un'osservazione che viene fatta nella dimostrazione presentata da *D.T. Gillespie* è che l'algoritmo SSA e la CME risultano equivalenti (negli istanti di

campionamento considerati nell'algoritmo), in quanto entrambi derivati senza ipotizzare approssimazioni nella distribuzione (6.1).

Un vantaggio derivante dall'utilizzo dell'algoritmo SSA è che esso permette di estrapolare le traiettorie numeriche esatte (discrete nel tempo) anche in modelli per i quali la CME non è risolubile in forma chiusa. Gli svantaggi, derivanti dal suo utilizzo, consistono nel fatto che il metodo di simulazione risulta piuttosto lento computazionalmente in quanto costruisce la simulazione considerando tutte le reazioni in gioco. Inoltre, anche se permette di ottenere i valori esatti delle traiettorie di stato, in opportuni istanti di campionamento, globalmente permette di indagare il sistema più a livello qualitativo che quantitativo.

6.2 Simulazione SDE

In questa sezione riportiamo l'algoritmo di simulazione numerica utilizzato per simulare la SDE.

Consideriamo un'equazione differenziale stocastica della forma

$$dx = A(x, t) dt + B(x, t) \eta(t) dt \quad (6.6)$$

con $\eta(t)$ rumore bianco Gaussiano.

Tale equazione si può riscrivere, in termini numerici come segue ([29]; [11])

$$x(t + \Delta t) = x(t) + A(x, t) \Delta t + n B(x, t) \sqrt{\Delta t} \quad (6.7)$$

dove n è estratto da una distribuzione normale $\mathcal{N}(0, 1)$.

I passi dell'algoritmo per simulare l'equazione (6.7) sono i seguenti

- Inizializzazione: $t \leftarrow t_0$, $y \leftarrow y_0$.
- Scegliere un adatto valore di $\Delta t > 0$.
- Estrarre il valore n da una distribuzione normale $\mathcal{N}(0, 1)$.
- Aggiornare la SDE

$$\begin{aligned} x &\leftarrow x + n B(x, t) \sqrt{\Delta t} + A(x, t) \Delta t \\ t &\leftarrow t + \Delta t \end{aligned}$$
- Memorizzare e plottare il valore di $x(t)$ ottenuto. Se la simulazione continua ritornare al passo 2.

Per quanto concerne la scelta dell'intervallo Δt al passo due dell'algoritmo precedente si prosegue nel modo seguente.

Affinchè Δt soddisfi la condizione di accuratezza nella simulazione si deve scegliere nel modo seguente

$$\Delta t \leq \min \left[\frac{\epsilon_1}{|\partial_x A(x, t)|}, \left(\frac{\epsilon_1}{\partial_x B(x, t)} \right)^2 \right] \quad (6.8)$$

dove si deve scegliere $\epsilon_1 \ll 1$.

Inoltre per soddisfare una buona risoluzione nella simulazione l'intervallo Δt deve soddisfare anche alla seguente condizione

$$\Delta t \leq \frac{\epsilon_2^2 B^2(x, t)}{A^2(x, t)} \quad (6.9)$$

dove si deve scegliere $\epsilon_2 < 1$.

6.3 Simulazioni del modello di trascrizione del DNA

In questa sezione presentiamo le simulazioni alla Gillespie inerenti la descrizione statistica del secondo ordine per il modello studiato e il loro confronto con le formule teoriche ottenute nel capitolo 4.

Introduciamo alcuni concetti per comprendere le simulazioni che in seguito presentiamo.

Definizione 1.

Dato un processo stocastico di media m e varianza σ^2 , si definisce fattore di Fano il seguente indice

$$\text{Fattore di Fano} \triangleq \frac{\sigma^2}{m} \quad (6.10)$$

Si osserva che il fattore di Fano permette di valutare quanto un processo si avvicina ad avere una distribuzione statistica *Poissoniana*. In particolare tale fattore è pari ad uno quando la misura è effettivamente distribuita secondo *Poisson* (media e varianza coincidono).

Per la descrizione di potenza ci sono diversi parametri in gioco: la degradazione δ , la rate di sintesi nel caso, rispettivamente, di sito operatore non occupato ed occupato α_{no} , α_o , la rate di transizione dei siti operatori K e le

costanti adimensionali k_0 e k_1 . Per rendere più generali i risultati di simulazione si definiscono degli opportuni indici, in modo da non dover fissare dei valori particolari per le rate di sintesi. A questo proposito riscriviamo le rate di sintesi come segue

$$\alpha_{no} \triangleq IF1 \cdot \delta$$

$$\alpha_o \triangleq IF2 \cdot \alpha_{no}$$

dove la rate constant α_{no} (nel caso di sito operatore non occupato) viene scritta come il prodotto tra un “*fattore incrementale*” $IF1$ e la rate constant di degradazione δ . Analogamente la rate constant α_o (nel caso di sito operatore occupato) viene scritta come il prodotto tra la rate constant α_{no} e un “*fattore incrementale*” $IF2$. Quindi i fattori incrementali sono così definiti

$$IF1 \triangleq \frac{\alpha_{no}}{\delta} \quad (6.11)$$

$$IF2 \triangleq \frac{\alpha_o}{\alpha_{no}} = \frac{\alpha_o}{IF1 \cdot \delta} \quad (6.12)$$

Di conseguenza, banalmente, il *fattore incrementale* $IF1$ indica di quanto la rate constant di sintesi α_{no} (sito operatore non occupato) sia in rapporto rispetto alla rate constant di degradazione δ . In modo analogo il *fattore incrementale* $IF2$ indica di quanto la rate constant α_o (sito operatore occupato), sia in rapporto rispetto alla rate constant α_{no} .

Per quanto concerne il rate di degradazione δ esso viene riferito in funzione dell’*half-life* del sistema che, nel nostro caso, è il tempo che impiega la quantità di *mRNA* a dimezzarsi, considerando il sistema deterministico in evoluzione libera. Di fatto la scrittura deterministica del sistema coincide con la variazione dell’aspettazione di stato (si veda [29]). Il nostro sistema in evoluzione libera dipende solo dalla degradazione ed è governato dalla seguente equazione differenziale

$$\frac{d \mathbb{E}[m]}{dt} = -\delta \mathbb{E}[m] \quad (6.13)$$

Risolta dà il seguente andamento

$$\mathbb{E}[m(t)] = \mathbb{E}[m(0)] e^{-\delta t} \quad (6.14)$$

Molto semplicemente l’*half-life*, t_h , si ricava come segue

$$t_h = \frac{\ln(2)}{\delta} \approx \frac{0.693}{\delta} \quad (6.15)$$

Tenendo conto che in media, per sistemi genici della tipologia di quello studiato ha senso valutare l'*half-life* fino a circa 10 h (per garantire lo studio della dinamica a regime), la rate di degradazione si ricava immediatamente da (6.15).

Per quanto riguarda la rate K di transizione dei siti operatori, quando se ne valuta la dipendenza, viene fatta variare in un range compreso tra 10^{-3} e $10^2 s^{-1}$. In caso contrario si è assunto un valore di K pari ad uno. Per quanto concerne le variabili adimensionali k_0 e k_1 si è deciso di rappresentare i grafici rispetto a k_1 che rappresenta la transizione da sito operatore occupato a non occupato (è una scelta arbitraria in quanto, a lato informativo, è lo stesso rappresentare i grafici anche rispetto a k_0 , dato il vincolo $k_0 + k_1 = 1$ ricavato nel capitolo 4). Il coefficiente k_0 verrà fatto variare da 0 ad 1 (sempre per il vincolo $k_0 + k_1 = 1$).

Dalla figura (6.13) si osserva che il fattore di Fano non è costante con il variare dei parametri k_0 e k_1 , che regolano la dinamica del sottosistema dei siti operatori. In particolare si osserva che esso è massimo in corrispondenza di $k_1 = 0.2$; per tale valore dunque la varianza del rumore si discosta maggiormente dalla media, quindi il processo ha una distribuzione statistica che si allontana da quella Poissoniana, inoltre essendo la varianza più elevata, il sistema è maggiormente affetto da rumore stocastico. Dopo questa osservazione precisiamo che, tutte le simulazioni presentate nel seguito che non valutano la dipendenza dalla costante k_1 (posta nell'asse delle ascisse), sono riferite al caso in cui il fattore di Fano è massimo (il caso di maggior interesse in quanto il sistema è maggiormente affetto da rumore) e quindi per $k_1 = 0.2$ (in questo modo ci si mette nel caso peggiore di effetto più consistente del rumore).

Per ultimo, prima di discutere i risultati delle simulazioni, precisiamo che per le simulazioni presentate in seguito si sono presi in considerazione intervalli di confidenza al 95 %.

Un'osservazione importante, che si evince dalle simulazioni (si vedano le figure 6.2, 6.5, 6.8, 6.20), è che più veloce risulta la dinamica associata all'attivazione/disattivazione del sito operatore, e quindi più elevato è il valore della rate constant K , più la varianza del rumore stocastico diminuisce, tendendo nuovamente ad un rumore di Poisson. Sotto questo aspetto si dimostra quindi che le simulazioni (di *Gillespie*), considerate come dati in silico, concordano con la formula teorica ricavata per la varianza a regime nel capitolo 4 (4.102).

In accordo con la formula (4.102) e con la definizione di $IF1$, la varianza a regime si incrementa con il crescere del rapporto incrementale $IF1$, cioè

tanto più alto è il rate di sintesi α_{no} rispetto al rate di degradazione δ (si vedano le figure 6.1, 6.4, 6.7, 6.19)

dalle simulazioni si evince inoltre che la varianza cresce al crescere della costante k_1 e questo sempre in accordo con la formula della varianza a regime (??).

Il fattore di Fano (e quindi anche il rumore) decresce con l'aumentare dell'emivita (figura 6.10) e anche con l'aumentare del fattore K (figura 6.12), mentre rimane pressochè costante con il crescere del fattore incrementale $IF1$ (figura 6.11).

In ultima istanza, in accordo alla formula (4.101), l'aspettazione a regime rimane pressochè costante al crescere dell'emivita (figura 6.14) e al crescere del rate K (figura 6.16), mentre aumenta al crescere di k_1 (figura 6.17).

Un'ultima importante osservazione che si evince dalle simulazioni è che confrontando le stime campionarie (dalle simulazioni alla *Gillespie*) con la descrizione di potenza ottenuta per via analitica, si è constatato che nel caso di numero di cellule elevato (1000 cellule) le stime concordano bene con i risultati teorici. Minore è invece il numero di cellule considerato tanto più le stime campionarie tendono a discostarsi da quelle teoriche. Tuttavia, questo è abbastanza intuitivo visto che si sta valutando una stima e nel caso di numero sempre minore di cellule i fenomeni di rumore stocastico diventano più consistenti. Di conseguenza nel caso di avere una vasta popolazione cellulare (la cui dimensione però è tale da necessitare comunque di una descrizione stocastica) le stime teoriche risultano ottime. Nel caso di una popolazione cellulare con una cardinalità sempre più bassa, le stime teoriche saranno da considerarsi subottime.

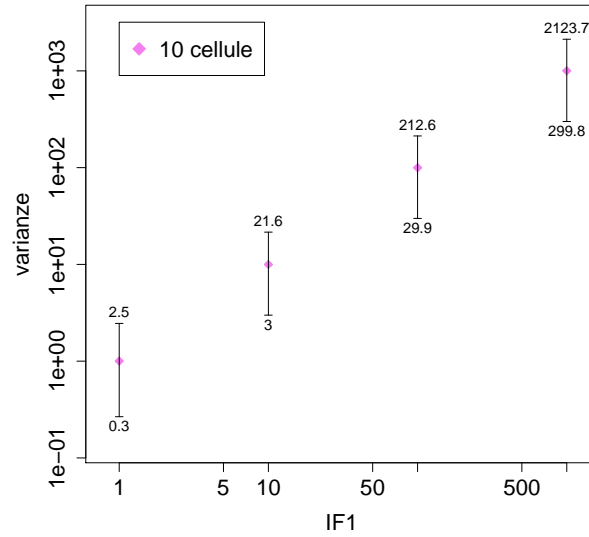


Figura 6.1: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 10 realizzazioni (cellule), in funzione del fattore incrementale IF1.

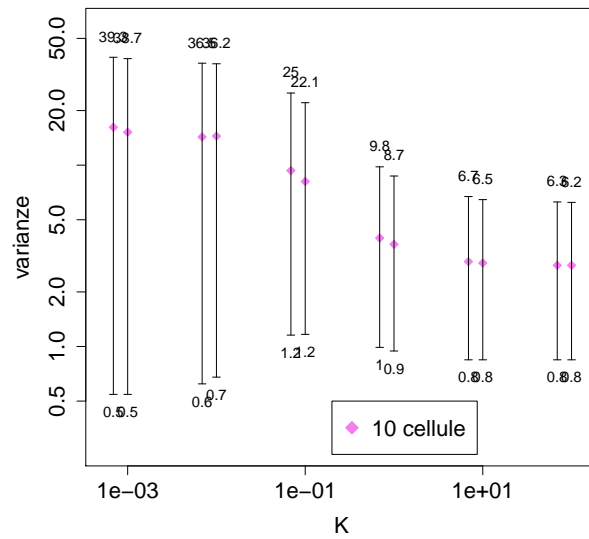


Figura 6.2: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 10 realizzazioni (cellule), in funzione del rate K .

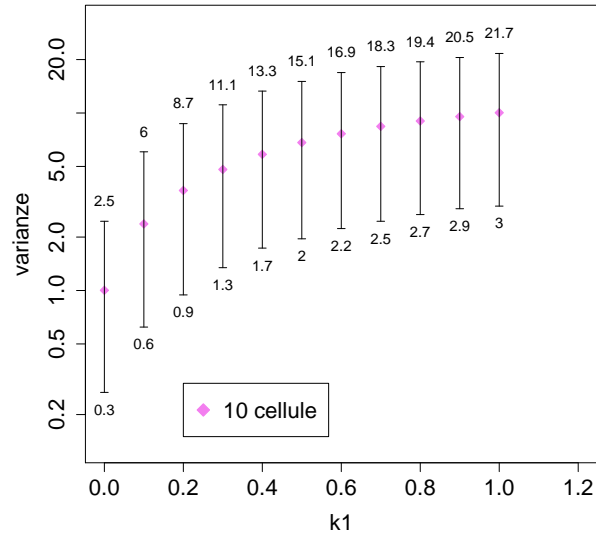


Figura 6.3: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 10 realizzazioni (cellule), in funzione della costante k_1 .

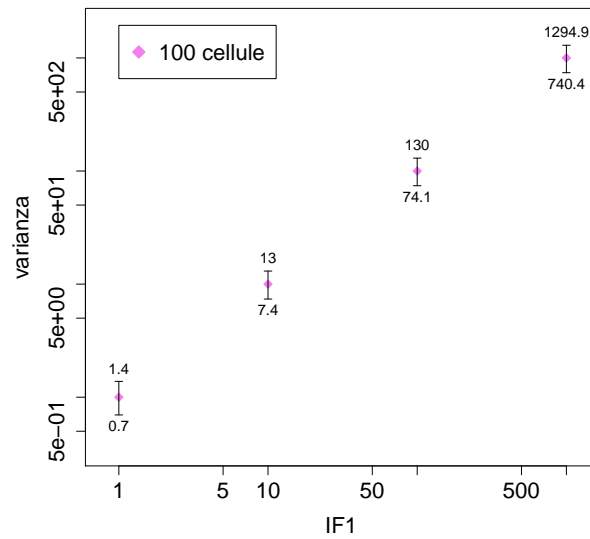


Figura 6.4: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 100 realizzazioni (cellule), in funzione del fattore incrementale IF1.

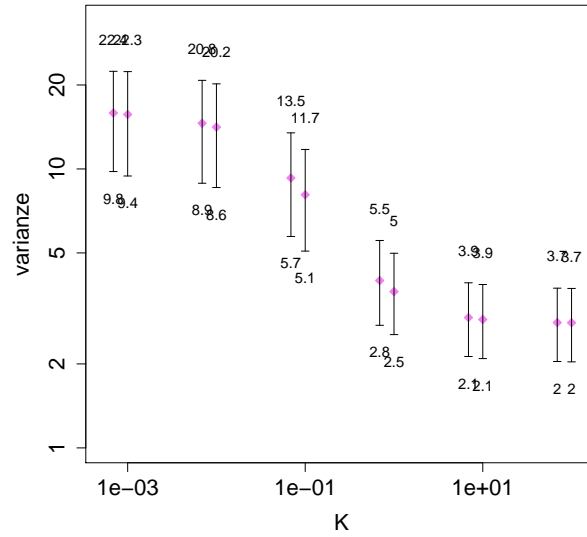


Figura 6.5: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 100 realizzazioni (cellule), in funzione del rate K .

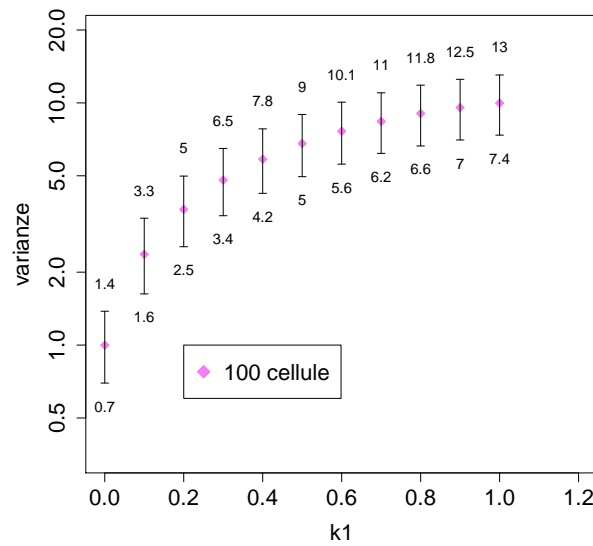


Figura 6.6: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 100 realizzazioni (cellule), in funzione della costante k_1 .

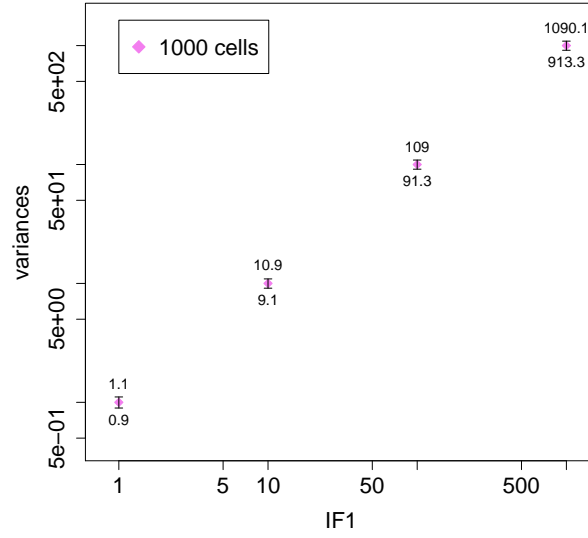


Figura 6.7: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 1000 realizzazioni (cellule), in funzione del fattore incrementale IF1.

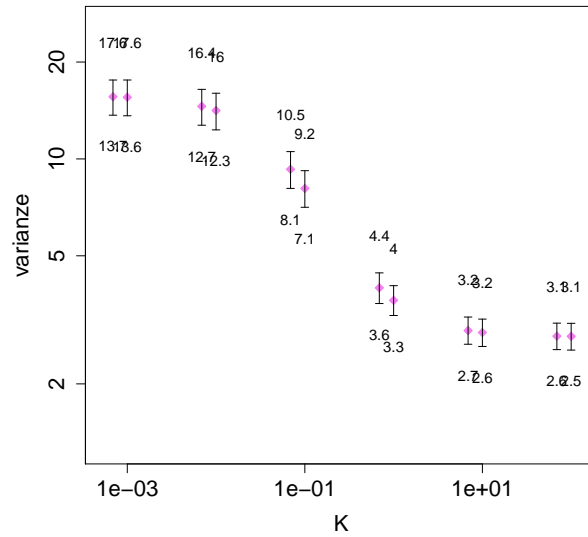


Figura 6.8: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 1000 realizzazioni (cellule), in funzione del rate K .

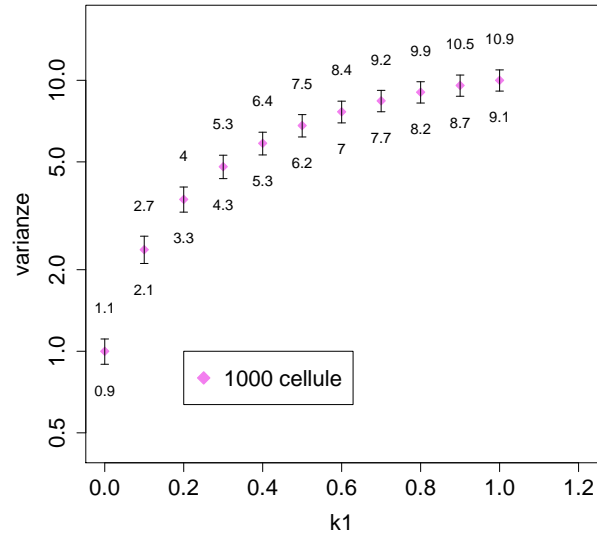


Figura 6.9: Simulazione di Gillespie delle varianze, relative a 1000 realizzazioni (cellule), in funzione della costante k_1 .

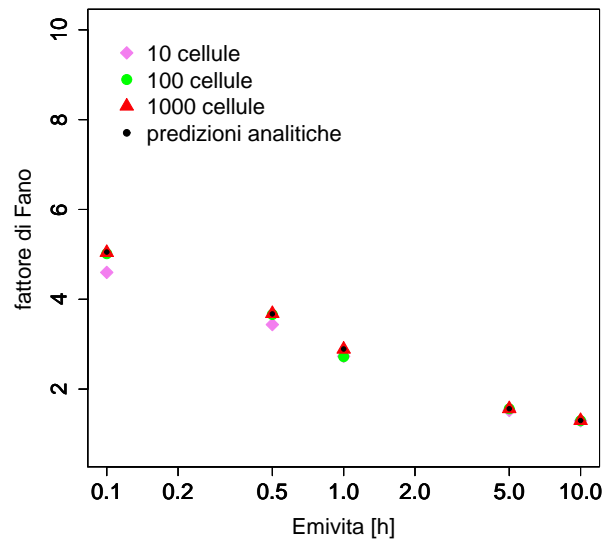


Figura 6.10: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche del fattore di Fano in funzione dell'emivita, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

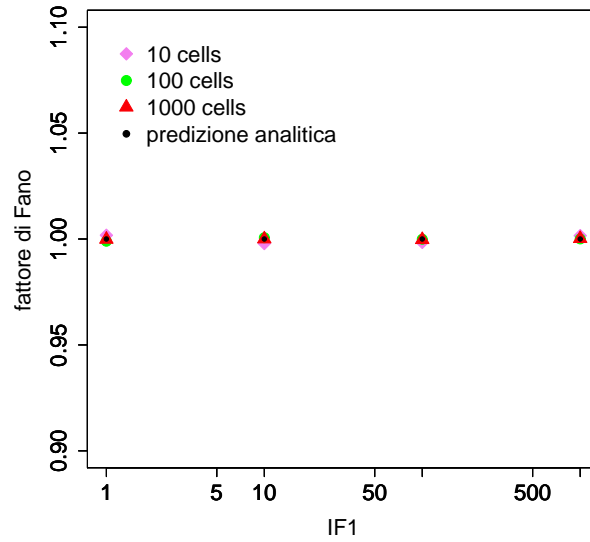


Figura 6.11: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche del fattore di Fano in funzione del fattore incrementale IF1, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

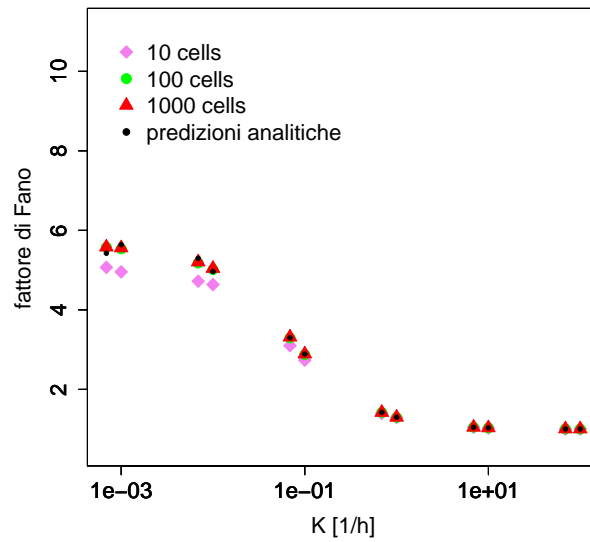


Figura 6.12: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche del fattore di Fano in funzione del rate K , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

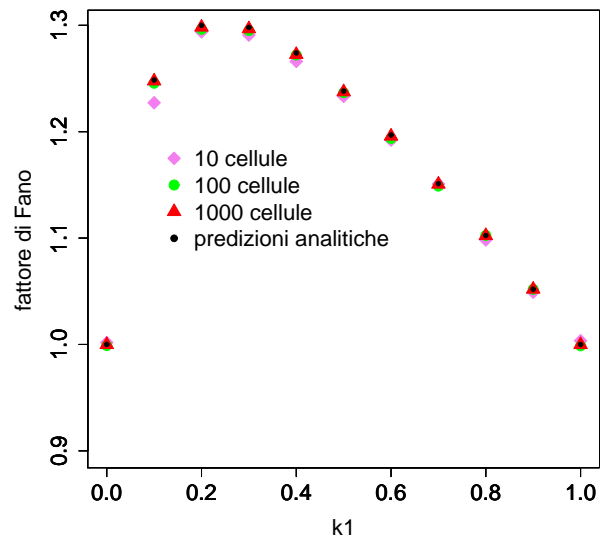


Figura 6.13: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche del fattore di Fano in funzione della costante k_1 , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

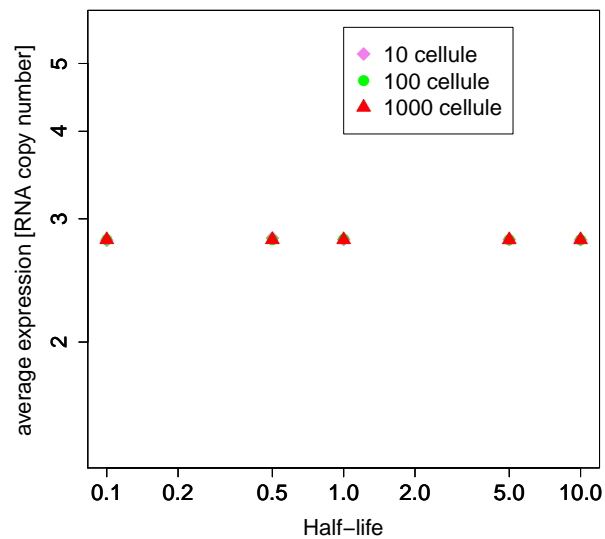


Figura 6.14: Simulazioni di Gillespie per le medie a regime in funzione dell'emivita, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

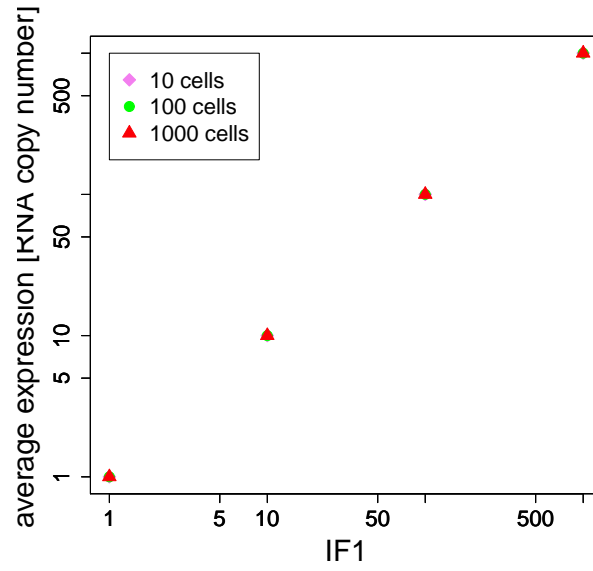


Figura 6.15: Simulazioni di Gillespie per le medie a regime in funzione del fattore incrementale IF1, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

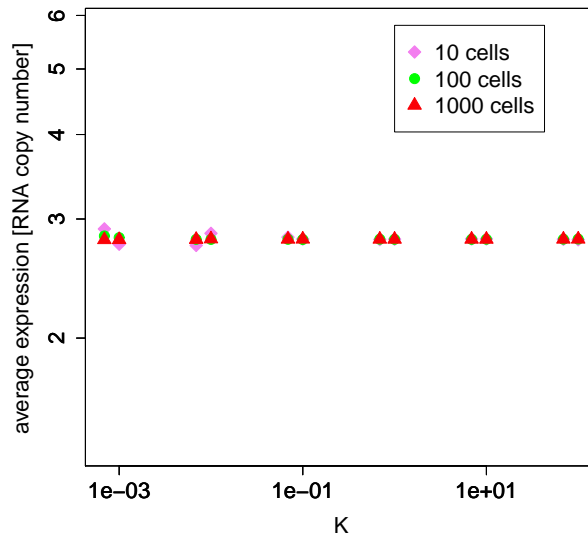


Figura 6.16: Simulazioni di Gillespie per le medie a regime in funzione del rate K , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

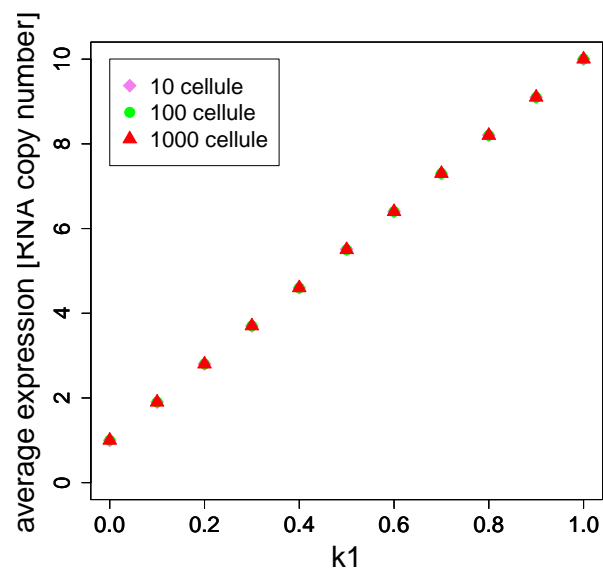


Figura 6.17: Simulazioni di Gillespie per le medie a regime in funzione della costante k_1 , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

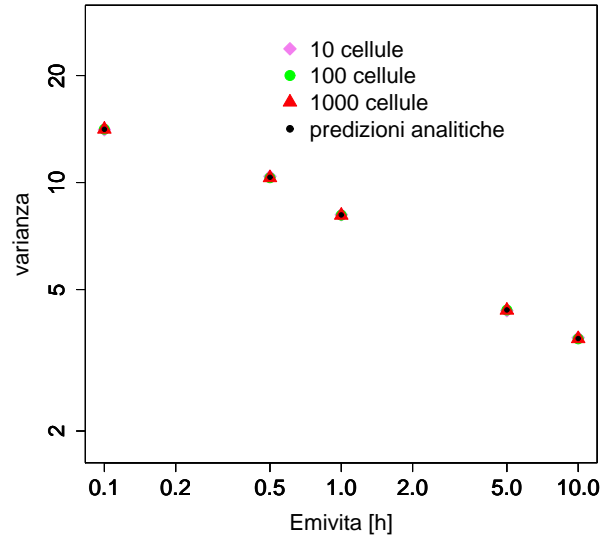


Figura 6.18: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche per le varianze a regime in funzione dell'emivita, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

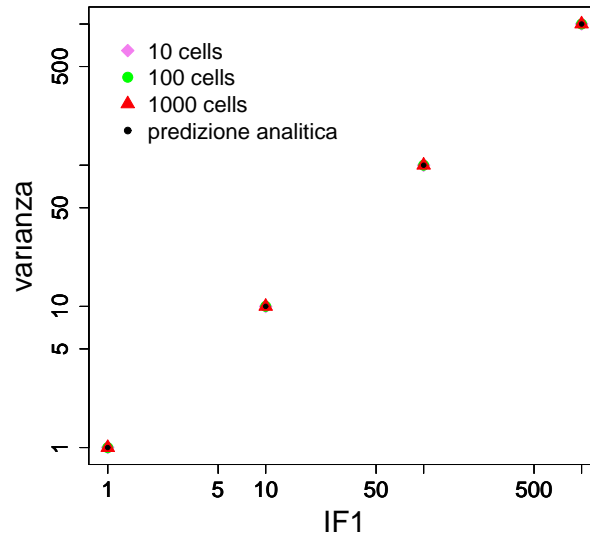


Figura 6.19: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche per le varianze a regime in funzione del fattore incrementale $IF1$, per 10, 100, 1000 realizzazioni.

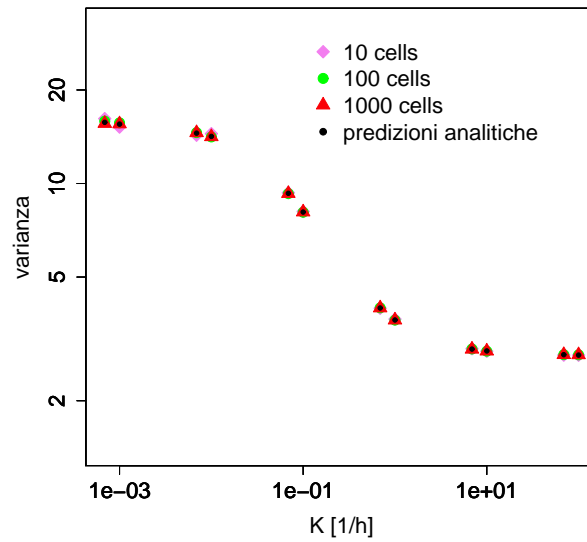


Figura 6.20: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche per le varianze a regime in funzione del rate K , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

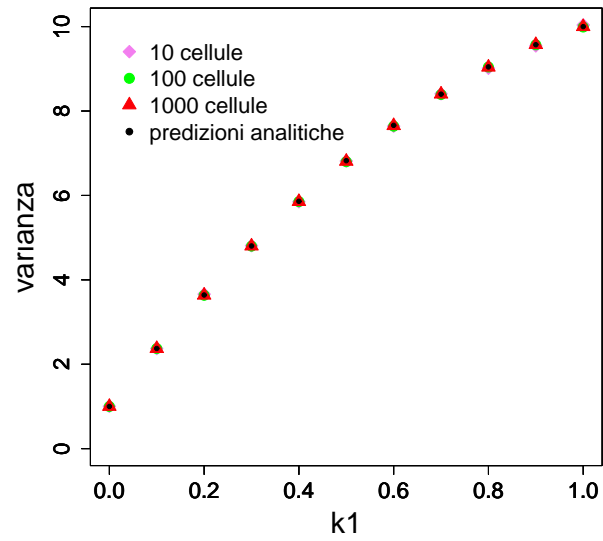


Figura 6.21: Simulazioni di Gillespie e predizioni teoriche per le varianze a regime in funzione della costante k_1 , per 10, 100, 1000 realizzazioni.

6.4 Simulazione SDE vs Gillespie

In questa sezione si presentano i risultati delle simulazioni del modello in termini di *SDE* in regime di fluttuazioni veloci confrontandole con le simulazioni alla *Gillespie*.

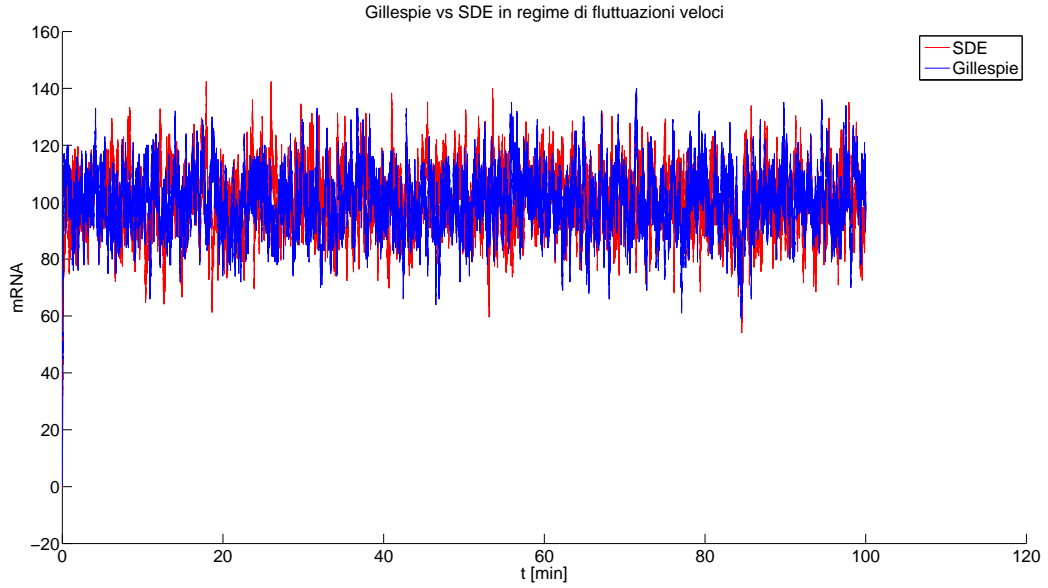


Figura 6.22: Confronto tra simulazione dell'*SDE* del modello in regime di fluttuazioni veloci e la simulazione di *Gillespie* in regime di fluttuazioni veloci. I dati sono stati scelti indicativamente per ottenere un valor medio pari a 100 e scegliendo la rate K molto più grande rispetto alle rate di sintesi α_{no} , α_o e al prodotto $\delta \mathbb{E}[m]_\infty$.

Dalla figura 6.22 si denota che c'è una buona corrispondenza tra simulazioni numeriche della *SDE* (5.39) ottenuta per il modello in regime di fluttuazioni veloci e le simulazioni di *Gillespie* in regime di fluttuazioni veloci. Di conseguenza si può evincere che il modello in forma di *SDE* descrive bene il comportamento del sistema in regime di transizioni veloci dei siti operatorii. Si deduce inoltre che, sempre nel caso di fluttuazioni veloci, il sistema è ben descritto da una sorgente di rumore bianco (infatti la *SDE* considerata è secondo Itô).

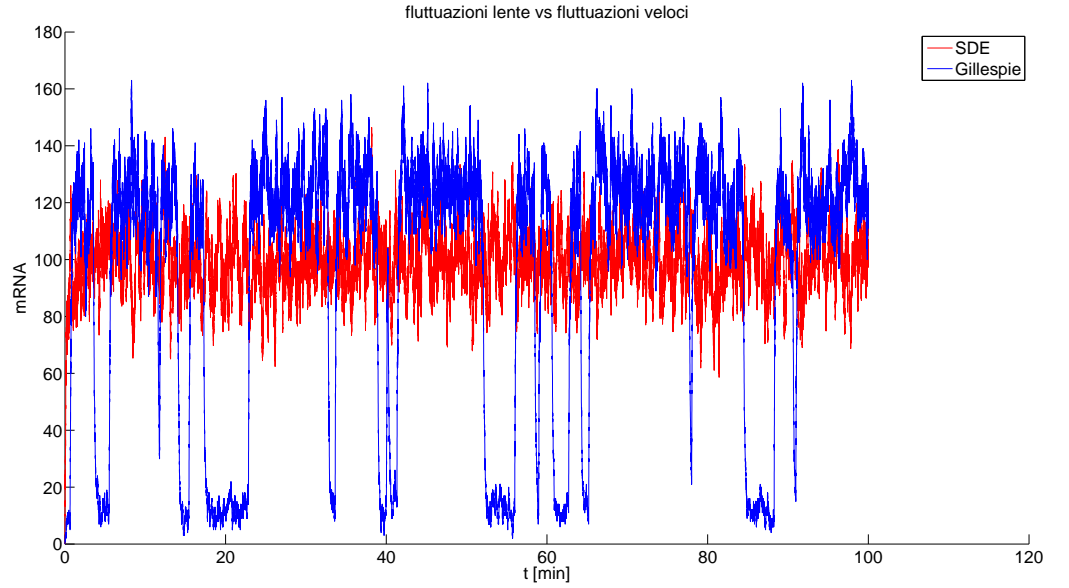


Figura 6.23: Confronto tra simulazione dell'*SDE* del modello in regime di fluttuazioni veloci e la simulazione di *Gillespie* in regime di fluttuazioni lente. I dati sono stati scelti indicativamente per ottenere un valor medio pari a 100 e scegliendo la rate K , nel caso della simulazione dell'*SDE*, molto più grande rispetto alle rate di sintesi α_{no} , α_o e al prodotto $\delta \mathbb{E}[m]_{\infty}$, mentre nel caso della simulazione di Gillespie K è stato preso molto più piccolo dei parametri precedenti.

Dalla figura 6.23 rappresenta il confronto tra la simulazione del modello in forma di *SDE* in regime di fluttuazioni veloci e le simulazioni di *Gillespie* in regime di fluttuazioni lente. Si evince che nel caso di regime lento il sistema presenta una marcata dinamica bistabile che non è possibile descrivere con la *SDE* ricavata in regime di fluttuazioni veloci.

6.5 Conclusioni

Dalle simulazioni si evince che confrontando le stime campionarie (dalle simulazioni alla *Gillespie*) con la descrizione di potenza ottenuta per via analitica, si è constatato che nel caso di numero di cellule elevato (1000 cellule) le stime concordano bene con i risultati teorici. Minore è invece il numero di cellule considerato tanto più le stime campionarie tendono a discostarsi da quelle teoriche. Tuttavia, questo è abbastanza intuitivo visto che si sta valutando una stima e nel caso di numero sempre minore di cellule i fenomeni di ru-

more stocastico diventano più consistenti. Di conseguenza nel caso di avere una vasta popolazione cellulare (la cui dimensione però è tale da necessitare comunque di una descrizione stocastica) le stime teoriche risultano ottime. Nel caso di una popolazione cellulare con una cardinalità sempre più bassa, le stime teoriche saranno da considerarsi subottime.

Un'altra importante conclusione è che le simulazioni alla *Gillespie* confermano, così come le predizioni analitiche (4.102) che la varianza tende a diminuire all'aumentare del rate K .

Infine il modello ricavato per la SDE in termini di fluttuazioni veloci descrive bene, in alternativa a Gillespie, il comportamento del modello. Tuttavia dalle simulazioni di Gillespie si evince che per fluttuazioni lente il sistema ha un marcato comportamento bistabile e la SDE ottenuta non è adatta a descrivere tale condizione. Sarà uno scopo futuro ottenere una SDE che descriva bene il sistema anche in regime di transizioni lente.

Conclusioni

La prima parte del lavoro di tesi è stata di natura metodologica, volta ad acquisire le principali teorie matematiche (*Chemical Master Equation*, *Fokker-Planck Equation*, *Stochastic Differential Equations*) per effettuare modellistica nel campo della *Systems Biology*. Nel contesto della *Chemical Master Equation* sono state effettuate le dimostrazioni di alcuni importanti risultati teorici (presenti in bibliografia), per quanto concerne la descrizione statistica di potenza (media e varianza), in termini matriciali, per sistemi chimici lineari e non lineari. Si è effettuata anche la dimostrazione di un altro interessante teorema (presente in bibliografia) per inferire la descrizione di potenza dalla *Fokker-Planck Equation*. Infine si è indagato l'utilizzo delle reti di Petri per rappresentare graficamente i sistemi chimici e per valutare la matrice stochiometrica degli stessi. Tali reti si sono dimostrate molto utili anche nel costituire un aiuto, nella costruzione della matrice stochiometrica, al fine di minimizzare i facili errori di distrazione nella scrittura della *Chemical Master Equation*, per sistemi potenzialmente complessi e descritti da molte equazioni chimiche.

La seconda parte del lavoro di tesi è stata di natura applicativa nel contesto delle problematiche di espressione genica. E' stato considerato un modello al fine di descrivere il processo di trascrizione del *DNA*. Il modello considerato, seppur nella sua semplicità, presenta tutti i concetti chiave di un sistema trascrizionale: la produzione e la sintesi di *mRNA* e il fattore di trascrizione (rappresentato dal sito operatore) che rappresenta di fatto la sorgente stocastica principale del sistema.

Al modello considerato sono state applicate le teorie matematiche studiate: *Chemical Master Equation*, *Fokker-Planck Equation*, *Stochastic Differential Equations*.

Nel sottosistema dei siti operatori la rate constant che attiene al passaggio da sito operatore occupato a non occupato è indicata da $k_1 K$, mentre la rate constant che riguarda il passaggio da sito operatore non occupato ad occupato è indicata da $k_0 K$. Il rate K racchiude la dimensionalità delle rate constant precedenti e rappresenta un indice della velocità delle transizioni

dei siti operatori. Per quanto concerne le variabili adimensionali k_0 e k_1 , che soddisfano il vincolo $k_0 + k_1 = 1$, ne è stato interpretato il significato chimico, concludendo che esse rappresentano, nel contesto deterministico e nell'ipotesi di considerare una popolazione di circuiti genici (quindi una pluralità di siti operatori), le frazioni molari dei siti operatori.

In generale la *Master Equation* non è di difficile scrittura, tuttavia nel contesto del modello studiato tale passo non è risultato immediato. Infatti, a causa della diversa dinamica, che assume il sistema a seconda che il sito operatore sia occupato o non occupato, è stato necessario scindere la *Master Equation* in due equazioni (tra loro interconnesse) ognuna delle quali descrive il sistema nei due possibili stati. Infine, considerando che, in genere, per ogni circuito genico di trascrizione c'è un solo sito operatore, è stato riscritto il modello in termini di singolo circuito sfruttando le ipotesi di *van Kampen*.

Dalla *Chemical Master Equation* è stato possibile dare un'interpretazione probabilistica delle costanti adimensionali k_0 , k_1 . Queste ultime rappresentano le densità di probabilità rispettivamente per sito operatore occupato e sito operatore non occupato.

Dalla *Chemical Master Equation* si è ricavata inoltre la descrizione di media e varianza, tempo-varianti e nella condizione di regime, per la quantità di *mRNA*. Dalla descrizione di potenza, è stata inoltre dimostrata la stazionarietà, a regime, della variabile di stato inerente la quantità di *mRNA*.

Nell'ipotesi di considerare fluttuazioni veloci nella dinamica di transizione dei siti operatori (i.e. la rate constant K è molto più grande rispetto alle rate di sintesi α_o , α_{no} e rispetto al prodotto tra degradazione e media a regime $\delta \mathbb{E}[m]_\infty$) si è ricavata, dalla *Master Equation*, l'equazione di *Fokker-Planck* associata al sistema. Sempre nell'ipotesi di fluttuazioni veloci è stato possibile ottenere una dinamica monostabile del sistema, sottolineando che in tali condizioni il contributo del rumore diminuisce e tende ad avere quindi, come si evince dalla descrizione di potenza, una dinamica *Poissoniana*.

La *FPE* ha permesso di dare un'interessante caratterizzazione del sistema in termini di:

- Descrizione di potenza, confrontando in particolare la media ottenuta con quella esatta ricavata dalla *Master Equation*, verificando che per la rate K (transizione dei siti operatori) molto elevata (al limite infinita), le due descrizioni convergono.
- Densità di probabilità stazionaria per il comportamento a regime del sistema (nel caso di fluttuazioni veloci dei siti operatori).
- Correlazione stazionaria del sistema (nel caso di fluttuazioni veloci dei siti operatori).

- Densità spettrale di potenza, per il comportamento a regime del sistema, verificando che, nel caso di fluttuazioni veloci, si comporta come un sistema passa-basso del primo ordine.
- Ergodicità per il sistema a regime (nel caso di fluttuazioni veloci dei siti operatori).

Si è infine ottenuta dall'equazione di *Fokker-Planck*, l'equazione differenziale stocastica che descrive il sistema in regime di fluttuazioni veloci.

Nella sezione dedicata alle simulazioni, si è utilizzato l'algoritmo di *Gillespie* per ricavare, dalla *Master Equation*, le traiettorie numeriche dello stato del sistema. Questi dati simulati sono stati considerati come dati dell'esperimento in silico.

Tramite la stima *Fisheriana* applicata ai dati simulati, si è ottenuta la descrizione di media e varianza a regime (il comportamento a regime normalmente è di più facile valutazione sperimentale) per una popolazione di 10, 100 e 1000 cellule. Confrontando tali stime campionarie con la descrizione di potenza ottenuta per via analitica, si è constatato che nel caso di numero di cellule elevato (1000 cellule) le stime concordano bene con i risultati teorici. Minore è il numero di cellule considerato tanto più le stime campionarie tendono a discostarsi da quelle teoriche. Tuttavia, questo è abbastanza intuitivo visto che si sta valutando una stima e nel caso di numero sempre minore di cellule i fenomeni di rumore stocastico diventano più consistenti. Di conseguenza nel caso di avere una vasta popolazione cellulare (la cui dimensione però è tale da necessitare comunque di una descrizione stocastica) le stime teoriche risultano ottime. Nel caso di una popolazione cellulare con una cardinalità sempre più bassa, le stime teoriche saranno da considerarsi subottime. Un'altra osservazione di rilievo è che, come predetto dalla varianza analitica, anche dalla simulazione si evince che la varianza a regime diminuisce con l'aumentare della velocità delle fluttuazioni, nella transizione dei siti operatori (quindi all'aumentare di K), e questo si riscontra sia per una popolazione vasta che ristretta di cellule. Quindi anche dalla simulazione alla *Gillespie*, si verifica una diminuzione del contributo di rumore stocastico, all'aumentare della velocità delle transizioni dei siti operatori; rumore che tende a diventare *Poissoniano* tanto più ci si avvicina al regime di fluttuazioni veloci.

E' stata effettuata simulazione numerica anche dell'andamento della variabile di stato attinente la quantità di *mRNA*, dalla scrittura del sistema in termini di *Stochastic Differential Equation*, ottenuta in regime di fluttuazioni veloci. Tale simulazione è stata confrontata con la simulazione di *Gillespie* (sempre nel caso di transizioni veloci dei siti operatori) valutando una buona corrispondenza tra i due approcci. Ciò ha permesso di convalidare la bontà

dell'approssimazione di $It\bar{o}$ nel caso di fluttuazioni veloci. Questo sta a significare che, almeno per transizioni veloci dei siti operatori, è accettabile considerare come sorgente stocastica del sistema un rumore bianco.

Per ultimo si è effettuata simulazione alla *Gillespie*, del modello considerato, in regime di fluttuazioni lente (i.e. per valori di K bassi relativamente a α_{no} , α_o e $\delta \mathbb{E}[m]_\infty$) notando il marcato comportamento bistabile del sistema. In tale situazione non è possibile rappresentare efficacemente il modello tramite la *SDE* ottenuta per transizioni veloci.

Dall'analisi svolta e dalle simulazioni effettuate, si è potuto comprovare che l'equazione di *Fokker-Planck* è uno strumento matematico elegante che puo' permettere di valutare, in termini teorici, le proprietà statistiche fondamentali (densità di probabilità, descrizione di potenza, correlazione, ...) del sistema studiato, laddove la *Master Equation* risulti di difficile risoluzione.

Per quanto concerne la scrittura del modello in termini di *Stochastic Differential Equation* i vantaggi sono molteplici. Primo di tutti, la possibilità di sostituire alla simulazione di *Gillespie* la simulazione in termini di *SDE* computazionalmente più vantaggiosa. Altri importanti vantaggi risiedono nell'avere a disposizione una scrittura del modello in termini di variabili di stato e quindi immediatamente confrontabile con la realtà sperimentale (in genere, si misurano direttamente o indirettamente le variabili di stato e non le densità di probabilità). Inoltre il modello in variabili di stato puo' essere utilizzato per effettuare identificazione (ad esempio attraverso l'uso del filtro di *Kalman*) o inferire in problematiche di controllo e stabilità.

Sviluppi futuri comporteranno lo studio approfondito del sistema, nel caso di dinamica bistabile, con l'obiettivo di ottenere un diagramma di biforcazione, che descriva il diverso comportamento bistabile e monostabile del sistema, in funzione dei valori dei parametri. Interessante sarà anche indagare, in funzione della variazione dei parametri del sistema, il discostamento tra l'andamento dell'aspettazione dello stato, ottenuta in regime di fluttuazioni veloci, e quella globale ottenuta dalla *Master Equation*. Ulteriormente si cercherà anche di approfondire lo studio in frequenza (tramite la densità spettrale di potenza) del sistema al variare dei parametri.

Altro scopo di importanza essenziale sarà quello di costruire la descrizione del sistema in termini di *SDE* nel caso di dinamica bistabile.

Altri ulteriori obiettivi da indagare in futuro saranno i seguenti:

- Proporre modelli più complessi e completi nell'ambito della trascrizione del *DNA* consistenti anche di fenomeni di feedback.

- Indagare in problematiche di controllo. Infatti anche nel caso della trascrizione del *DNA* modelli più avanzati, che tengono conto anche della sintesi proteica, presentano dei feedback. Inoltre in diversi casi si è riscontrato che l'azione del feedback (se presente) tende a diminuire la varianza del rumore stocastico, identificando un controllo, insito al sistema, in grado di diminuire o anche minimizzare la varianza del contributo stocastico (*Singh, 2011; Eldar e Elowitz, 2010*). E' stato anche verificato che, la presenza di feedback negativi tende a traslare alle alte frequenze il rumore, rendendo più facile la sua filtrazione da parte della rete genica (*Austin et al., 2006*). Ancora, in prospettiva della biologia sintetica che prende sempre più piede, il controllo diverrà probabilmente un'esigenza sempre più importante, nell'ottica di progettare circuiti genici artificiali.
- Nell'ipotesi di avere risultati sperimentali ci si propone anche di effettuare identificazione del modello studiato e di eventuali altri modelli proposti. A questo proposito, può essere utile l'interpretazione del sistema in termini di *FPE* per identificare il modello, tramite le informazioni quali la densità di probabilità e la descrizione, tempo-variante, di potenza (*Munsky et al., 2009*). Un'altra valida alternativa per identificare il sistema può essere l'utilizzo del filtro di *Kalman* (*Qian et al., 2008*).
- Effettuare studi di stabilità nell'ambito dei sistemi stocastici. Questo obiettivo può essere raggiunto utilizzando la rappresentazione del modello biologico in termini di *FPE* ed *SDE* (*M. Scott et al., 2007*).
- Valutare problematiche per le quali considerare la sorgente stocastica un rumore bianco sia troppo riduttivo e per questo nasce la necessità di costruire un rumore colorato appropriato, in modo da costruire un modello aumentato, in forma di *SDE*, che ricalchi meglio la realtà biologica. Per fare questo si potrebbe pensare di costruire un modello *ARMA*, direttamente dai dati sperimentali, che sia in grado di descrivere il rumore colorato. Se invece si riesce a valutare analiticamente la correlazione del sistema, si può pensare di calcolare da essa la densità spettrale di potenza e di fattorizzarla in fattori spettrali a fase minima. Questi sono anche detti filtri formanti (in termini pratici sono modelli *ARMA*) che, avendo in ingresso un rumore bianco, danno in uscita un processo colorato con la stessa correlazione che ha permesso di costruire il filtro (una fonte teorica che attesta la validità di questo ragionamento è ad esempio *Hernandez, Sistemi Dinamici Stocastici*).

Appendice A

In quest'appendice viene fatto un richiamo ai concetti principali della teoria dei processi stocastici. Viene anche riportato l'importante concetto di processo di Wiener in quanto punto di partenza basilare per le teorie presentate nel capitolo 3.

A.1 Processi Stocastici

In questa sezione ci proponiamo di fare alcuni richiami essenziali della teoria dei processi stocastici, ponendo in seguito l'accento sui processi markoviani, che rappresentano il capisaldo fondamentale della teoria della Master Equation.

A.1.1 Generalità

Di seguito, riportiamo i concetti di base dei processi stocastici, che sono prerequisito essenziale per tutti gli argomenti che vengono presentati nel lavoro di tesi.

Definizione A.1. (Processo stocastico)

Sia $\mathcal{S}=(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})^1$ uno spazio di probabilità. Sia $x(t, \omega)$ una funzione reale di due variabili: $t \in \mathcal{I}$, $\omega \in \Omega$; dove $\mathcal{I} \in \mathbb{R}$ e, $\forall \mathbf{t} = [t_1, \dots, t_N]$, con $t_i \in \mathcal{I}$,

$$\mathbf{x}(\mathbf{t}, \omega) = \begin{bmatrix} x(t_1, \omega) \\ \vdots \\ x(t_N, \omega) \end{bmatrix} \quad (\text{A.1})$$

¹ Ω è lo spazio campionario, \mathcal{A} è una σ -algebra e \mathbb{P} è la funzione di probabilità.

risulta un vettore aleatorio. Si definisce, dunque, un processo stocastico scalare reale (complesso) come una funzione $x : \mathcal{I} \times \Omega \rightarrow \mathbb{R} (\mathbb{C})$ tale che tutte le funzioni vettoriali del tipo (A.1) da essa derivanti risultino misurabili, ossia, $\forall t$ fissato, la funzione $x(t, \omega)$ sia una variabile aleatoria (nel caso complesso $x(t, \omega) = x_{\mathbb{R}_e}(t, \omega) + jx_{\mathbb{I}_m}(t, \omega)$ con $x_{\mathbb{R}_e}(t, \omega)$ e $x_{\mathbb{I}_m}(t, \omega)$ processi scalari reali). D'altro canto, fissata la parte aleatoria ω , $x(t, \omega)$ risulta una funzione deterministica del tempo, t .

Un processo stocastico vettoriale risulta essere una funzione vettoriale

$$\mathbf{x}(\mathbf{t}, \omega) = \begin{bmatrix} x_1(t, \omega) \\ \vdots \\ x_N(t, \omega) \end{bmatrix} \quad (\text{A.2})$$

tale che $\mathbf{x} : \mathcal{I} \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^N$ dove $x_1(t, \omega), \dots, x_N(t, \omega)$ sono processi stocastici scalari. Quindi, semplicemente, un processo stocastico vettoriale è di fatto una N -pla di processi stocastici scalari.

Dalla definizione (A.1) è spontaneo dedurre che un processo stocastico, $\mathbf{x}(\mathbf{t})$, è dotato di una funzione distribuzione di probabilità data, per ogni $\mathbf{b} = [b_1, \dots, b_N] \in \mathbb{R}^N$ e per ogni $\mathbf{t} = [t_1, \dots, t_N]$, da

$$\begin{aligned} F_x(\mathbf{b}; \mathbf{t}) &= F_x(b_1, \dots, b_N; t_1, \dots, t_N) = \mathbb{P}[\mathbf{x}(\mathbf{t}) \leq \mathbf{b}] \\ &= \mathbb{P}[x(t_1) \leq b_1, \dots, x(t_N) \leq b_N] \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

Tale funzione, che ha dominio $\mathbb{R}^N \times \mathcal{I}^N$, è detta la distribuzione di probabilità di ordine N del processo. Da questo deriva il fatto che esiste una famiglia infinita di distribuzioni di probabilità: $F_{x,1}(b_1; t_1), F_{x,2}(b_1, b_2; t_1, t_2), \dots$. In particolare il processo si dice *completamente specificato* quando è nota la famiglia di distribuzioni per ogni N . Se la funzione di distribuzione di probabilità è derivabile allora esiste anche una densità di probabilità, $f_x(\mathbf{b}; \mathbf{t})$.

Si parla inoltre di parametri statistici, $P_x(t)$, del processo, $x(t)$, per indicare parametri identificanti quelle grandezze usate per descrivere statisticamente il processo (e.g. media, correlazione, ...).

In molti casi pratici presenti in Ingegneria è spesso difficile avere a disposizione la descrizione statistica completa del processo e ci si accontenta molte volte di avere la descrizione fino al secondo ordine. A questo proposito enunciamo due utili definizioni.

Definizione A.2. (Descrizione statistica del primo ordine)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ un processo stocastico. Si definisce descrizione statistica

del primo ordine, la descrizione del processo stocastico basata su un singolo istante $t \in \mathcal{I}$ e riguardante quindi una sola variabile aleatoria $x(t)$.

Parametri statistici del primo ordine sono

i) La distribuzione di probabilità

$$F_x(b; t) = \mathbb{P}[x(t) \leq b]$$

ii) La densità di probabilità (se esiste)

$$f_x(b; t) = \frac{\partial F_x(b; t)}{\partial b}$$

iii) I momenti statistici

$$m_x(k; t) = \mathbb{E}[x^k(t)] = \int_{-\infty}^{+\infty} b^k f_x(b; t) da$$

Definizione A.3. (Descrizione statistica del secondo ordine)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ un processo stocastico. Si definisce descrizione statistica del secondo ordine, la descrizione del processo stocastico basata sul suo campionamento in due istanti diversi, $t_1, t_2 \in \mathcal{I}$, e riguardante pertanto due variabili aleatorie: $x(t_1), x(t_2)$.

Parametri statistici del secondo ordine sono

i) La distribuzione di probabilità

$$F_x(b_1, b_2; t_1, t_2) = \mathbb{P}[x(t_1) \leq b_1, x(t_2) \leq b_2]$$

ii) La densità di probabilità (se esiste)

$$f_x(b_1, b_2; t_1, t_2) = \frac{\partial^2 F_x(b_1, b_2; t_1, t_2)}{\partial b_1 \partial b_2}$$

iii) I momenti statistici

$$m_x(k_1, k_2; t_1, t_2) = \mathbb{E}[x^{k_1}(t) x^{k_2}(t)] = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} b_1^{k_1} b_2^{k_2} f_x(b_1, b_2; t_1, t_2) db_1 db_2$$

E' da precisare che non risultano sempre note le distribuzioni di probabilità del primo e del secondo ordine. Un esempio emblematico, nel nostro contesto, è proprio il caso della Master Equation (*ME*). In modelli descritti dalla *ME* non è sempre possibile calcolare esplicitamente la densità di probabilità del sistema, ma di solito è auspicabile riuscire a trovare i momenti del primo e del secondo ordine, anche se già tali dimostrazioni, sono spesso abbastanza articolate (come si vede nel capitolo 4). A questo proposito diamo la seguente definizione

Definizione A.4. (Descrizione statistica di potenza)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$ un processo, in generale, complesso; la descrizione statistica di potenza è data dalla media

$$m_x(t) = \mathbb{E}[x(t)], \quad t \in \mathcal{I}$$

e dalla correlazione

$$r_x(t, k) = \mathbb{E}[x(t) x^*(s)], \quad t, s \in \mathcal{I}$$

Fanno parte della descrizione statistica di potenza anche la covarianza

$$\begin{aligned} k_x(k, t) &= \mathbb{E}[(x(t) - \mathbb{E}[x(t)]) (x(t) - \mathbb{E}[x(t)])^*] \\ &= r_x(k, t) - m_x(k) m_x^*(t), \quad k, t \in \mathcal{I} \end{aligned}$$

la potenza statistica

$$M_x(t) = \mathbb{E}[x(t) x^*(t)] = r_x(t, t), \quad t \in \mathcal{I}$$

e la varianza

$$\begin{aligned} \sigma_x^2(t) &= \mathbb{E}[(x(t) - \mathbb{E}[x(t)]) (x(t) - \mathbb{E}[x(t)])^*] \\ &= k_x(t, t) = M_x(t) - m_x(t) m_x^*(t), \quad t \in \mathcal{I} \end{aligned}$$

L'estensione è banale, sia nel caso scalare reale che nel caso di processo vettoriale (si avranno un vettore di aspettative, una matrice di correlazione, ...).

Osservazione A.1.

Per la correlazione, valgono le seguenti proprietà:

- E' una funzione reale e pari.
- Assume valore massimo nell'origine.
- Nell'origine coincide con la potenza statistica.

Enunciamo un utile teorema

Teorema A.1.

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$ un processo stocastico. Condizione necessaria e sufficiente affinché il processo ammetta descrizione statistica di potenza è che esso sia a potenza finita, i.e. $\forall t \in \mathcal{I}, \exists M_x(t) = \mathbb{E}[x(t) x^*(t)]$.

Definizione A.5.

Siano $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ e $y(t, \omega) \stackrel{a}{=} y(t)$ due processi stocastici. Si dicono:

- *Statisticamente indipendenti se*

$$F_{xy}(a, b; t, k) = F_x(a; t) F_y(b; t) \quad (\text{A.4})$$

- *Ortogonalmente se*

$$\mathbb{E}[x(t) y^*(k)] = 0, \quad t, k \in \mathcal{I} \quad (\text{A.5})$$

- *Incorrelati (o scorrelati) se*

$$\mathbb{E}[x(t) y^*(k)] = \mathbb{E}[x(t)] \mathbb{E}[y(s)], \quad t, k \in \mathcal{I} \quad (\text{A.6})$$

Teorema A.2.

Se due processi $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ e $y(t, \omega) \stackrel{a}{=} y(t)$, $t \in \mathcal{I}$, sono statisticamente indipendenti e a potenza finita, allora sono incorrelati.

Riportiamo infine l'utile definizione di densità spettrale di potenza.

Definizione A.6. (Densità spettrale di potenza)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ un processo aleatorio stazionario e sia $r_x(\tau)$ la funzione di autocorrelazione tale che $r_x(\tau)$ sia Fourier trasformabile. Si definisce densità spettrale di potenza, $S_x(f)$, la Fourier trasformata della correlazione, ovvero

$$S_x(f) \triangleq \int_{-\infty}^{+\infty} r_x(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad (\text{A.7})$$

A.1.2 Stazionarietà ed Ergodicità

In questa sottosezione vengono presentati i concetti di processi stazionario ed ergodico, molto utili in contesti applicativi.

In generale, la descrizione statistica di un processo aleatorio dipende dal tempo. Tuttavia in molti fenomeni aleatori, anche di interesse ingegneristico, si verifica che tutti, o alcuni, parametri statistici risultano indipendenti dal tempo. A questo proposito introduciamo la definizione di stazionarietà.

Definizione A.7. (Stazionarietà)

Un processo aleatorio $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, si definisce stazionario se la sua descrizione statistica è indipendente dal tempo t per ogni t .

Specificatamente, si definiscono due tipi di stazionarietà: in *senso stretto* e in *senso lato*.

Definizione A.8. (Stazionarietà in senso stretto)

Un processo aleatorio $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, viene detto stazionario in senso stretto (o forte) se è stazionario in ciascuna delle distribuzioni della famiglia che costituisce la descrizione statistica completa del processo. Di conseguenza un tale tipo di processo è stazionario in qualsiasi suo parametro statistico, $P_x(t)$.

Definizione A.9. (Stazionarietà in senso lato)

Un processo stocastico $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, viene detto stazionario in senso lato (o debole) se è stazionario nei primi due momenti: media e correlazione. In particolare, la stazionarietà in media implica l'indipendenza dal tempo di quest'ultima, cioè

$$m_x(t) = \mathbb{E}[x(t)] = m_x, \quad t \in \mathcal{I}$$

La stazionarietà in correlazione comporta che quest'ultima è indipendente dall'istante di riferimento t , sicché si scriverà

$$r_x(\tau) = \mathbb{E}[x(t + \tau) x^*(t)], \quad \tau \in \mathcal{I}$$

Prima di introdurre l'ergodicità, introduciamo l'importante concetto di media temporale, necessario per la definizione di processo ergodico.

Definizione A.10. (Media temporale di un segnale deterministico)

Sia $x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, un segnale deterministico. Si definisce media temporale del segnale, su un insieme $\mathfrak{J} \subset \mathcal{I}$, il seguente integrale di Haar

$$\langle x(t) \rangle_{\mathfrak{J}} = \frac{1}{\text{mis } \mathfrak{J}} \int_{\mathfrak{J}} x(t) dt \quad (\text{A.8})$$

In particolare per un segnale a tempo continuo, l'insieme \mathfrak{J} è solitamente un intervallo centrato nell'origine e simmetrico, del tipo $\mathfrak{J} = [-T, T]$; di conseguenza la media temporale risulta

$$\langle x(t) \rangle_{\mathfrak{J}} = \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x(t) dt \quad (\text{A.9})$$

Banale è l'estensione al caso discreto, dove la media temporale coincide con la semplice media aritmetica dei campioni del segnale nella finestra temporale considerata.

Osservazione A.2.

- i) $\langle x(t) \rangle_{\mathfrak{J}}$ è indipendente dal tempo;
- ii) $\langle x(t) \rangle_{\mathfrak{J}}$ ha le stesse dimensioni fisiche di $x(t)$;

La realizzazione di un processo stocastico $x(t, \omega)$, $t \in \mathcal{I}$, è per ogni $\omega \in \Omega$ un segnale deterministico; di conseguenza si può estendere il concetto di media temporale anche nel caso di processi aleatori, come segue

$$\langle x(t, \omega) \rangle_{\mathfrak{J}} = \frac{1}{\text{mis } \mathfrak{J}} \int_{\mathfrak{J}} x(t, \omega) dt \big|_{\text{per processo continuo}} = \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x(t, \omega) dt \quad (\text{A.10})$$

Quindi ad ogni $\omega \in \Omega$ viene associato un numero reale o complesso, funzione solo di ω (perchè integriamo in t) e, se sono soddisfatte le condizioni di misurabilità, la media temporale di un processo stocastico corrisponde ad una variabile aleatoria.

Evidenziamo che, dalla teoria dei processi stocastici, un generico parametro statistico, $P_x(t)$, di ordine N di un processo aleatorio $x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, può essere espresso, data un'opportuna funzione $g(\cdot)$ di N variabili, in termini della seguente aspettazione

$$\begin{aligned} P_x(t; \tau) &= \mathbb{E}[g(x(t), x(t + \tau_2), \dots, x(t + \tau_N))] \\ &= P_x(\tau) \quad \text{se il processo è stazionario} \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

La versione del parametro medio temporale è data, invece, dalla seguente forma

$$\begin{aligned} \mathcal{P}(\tau) &= \langle g(x(t), x(t + \tau_2), \dots, x(t + \tau_N)) \rangle \\ &= \frac{1}{\text{mis } \mathfrak{J}} \int_{\mathfrak{J}} g(x(t), x(t + \tau_2), \dots, x(t + \tau_N)) dt \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

Osservazione A.3.

i) L'operatore $\langle \cdot \rangle$, a differenza dell'operatore $\mathbb{E}[\cdot]$, non elimina la dipendenza aleatoria data da $\omega \in \Omega$. Conseguentemente, un generico parametro temporale cambia il proprio valore per ogni realizzazione del processo.

ii) I parametri temporali, oltre che dalla realizzazione, dipendono anche dall'intervallo di integrazione, ossia dalla finestra temporale in cui si osserva il processo.

Enunciamo un importante teorema che delinea il legame tra media statistica e media temporale

Teorema A.3.

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, un processo stazionario nel parametro statistico $P_x(\tau)$ e sia $\mathcal{P}_x(\tau)$ il corrispettivo parametro temporale. Allora si ha

$$\mathbb{E}[\mathcal{P}_x(\tau)] = P_x(\tau)$$

Abbiamo visto che, se il processo è stazionario la situazione è più agevole in quanto la media è una costante e la funzione di correlazione dipende solo da τ (differenza dei due istanti temporali tra i quali si vuole valutare la correlazione del processo). Tuttavia, sono ancora necessarie tutte le realizzazioni per ottenere media e correlazione o, quanto meno a lato pratico, un numero elevato di realizzazioni per ottenere una stima accettabile. Nella pratica ci sono casi in cui è difficile avere tante realizzazioni del processo; si pensi, ad esempio, proprio ai contesti di Bioingegneria dove non è sempre facile avere una grande quantità di informazioni di variabili fisiologiche nel tempo, sia per motivi di costi sia per il fatto che le misure potrebbero essere difficoltose e/o invasive. A questo proposito, molto utile è la definizione di ergodicità che, se per il processo (o sistema) in esame è ragionevole assumere, permette di avere un notevole vantaggio. Per comprenderlo, prima di enunciare la definizione formale, delineiamo il concetto di ergodicità a livello intuitivo: *un processo stazionario si dice ergodico se le sue proprietà statistiche possono essere ricavate da una qualsiasi sua realizzazione*.

Ogni realizzazione di un processo ergodico contiene in sé tutta l'informazione possibile sul processo; infatti, un sistema ergodico produce, nel corso di una realizzazione, tutte le situazioni ed i casi possibili per il processo con una frequenza pari alla probabilità di detti eventi.

Dalla definizione “intuitiva” precedente, si evince che condizione necessaria per l'ergodicità è la stazionarietà (se il processo non è stazionario è, in automatico, non ergodico).

Definizione A.11. (Ergodicità)

Un processo stocastico $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, si definisce ergodico nel parametro statistico $P_x(\tau)$ se esso è stazionario in tale parametro e il corrispondente parametro temporale $\mathcal{P}_x(\tau)$ (vedi (A.12)) esiste. Inoltre, al divergere dell'intervallo di integrazione, $\mathcal{P}_x(\tau)$ converge in media quadratica al parametro statistico $P_x(\tau)$. Formalmente

$$ms - \lim_{T \rightarrow \infty} \mathcal{P}_x(\tau) = P_x(\tau) \quad (\text{A.13})$$

Ossia, più esplicitamente, se

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \mathbb{E}[(\mathcal{P}_x(\tau) - P_x(\tau)) (\mathcal{P}_x(\tau) - P_x(\tau))^T] = 0 \quad (\text{A.14})$$

Nel caso in cui non si abbia a disposizione, esplicitamente, il processo stazionario, ma solo la sua densità di probabilità (come vedremo in seguito per i modelli descritti dalla Master Equation) oppure sia difficoltoso dimostrare l'ergodicità tramite la definizione, riportiamo il seguente risultato

Teorema A.4.

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$ un processo stocastico (in generale complesso) stazionario in senso lato. Esso risulta ergodico in media se e solo se la sua covarianza $k_x(\tau)$ è tale che

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \langle k_x(\tau) \rangle_{[-T, T]} = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T k_x(\tau) d\tau = 0 \quad (\text{A.15})$$

Il Teorema 4 si puo' applicare anche per valutare l'ergodicità in correlazione, $r_x(\tau)$, osservando che essa puo' interpretarsi come la media del processo $y_\tau(t) \triangleq x(t + \tau) x^*(t)$, stazionario in media (per l'esistenza della correlazione $r_x(\tau)$). Formalmente si richiede che la correlazione

$$r_{y_\tau}(\lambda) = \mathbb{E}[y_\tau(t + \lambda) y_\tau(t)] = \mathbb{E}[x(t) x^*(t + \tau) x^*(t + \lambda) x(t + \tau + \lambda)] \quad (\text{A.16})$$

sia indipendente da t (affinchè $y_\tau(t)$ sia stazionario in senso lato) e che

$$\begin{aligned} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T k_{y_\tau}(\lambda) d\lambda &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T \{r_{y_\tau}(\lambda) - |m_{y_\tau}|^2\} d\lambda \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T \{r_{y_\tau}(\lambda) - |r_x(\tau)|^2\} d\lambda = 0 \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

Un altro utile risultato, anche se meno forte (mostra solo la condizione di sufficienza) del Teorema 4 è il seguente

Teorema A.5.

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$ un processo aleatorio, stazionario in senso lato. Condizione sufficiente per l'ergodicità in media è la seguente

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} k_x(\tau) = 0 \quad (\text{A.18})$$

tale condizione implica

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} r_x(\tau) = |m_x|^2 \quad (\text{A.19})$$

in altri termini

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} \mathbb{E}[x(t + \tau) x^*(t)] = \mathbb{E}[x(t)] \mathbb{E}[x^*(t)] \quad (\text{A.20})$$

Si osservi che la (A.20) implica che al divergere della distanza nel tempo dei due campioni $x(t)$ e $x(t + \tau)$, questi sono sostanzialmente scorrelati e, in particolare, si dice che il processo $x(t)$ è asintoticamente scorrelato.

A.1.3 Limiti, continuità, differenziabilità, integrabilità

In questa sezione rivisitiamo i concetti di limite, continuità e differenziabilità nell'ambito dei processi stocastici.

Prima di dare la definizione di limite premettiamo la seguente definizione

Definizione A.12. (Disuguaglianza di Markov)

Sia x una variabile aleatoria, tale che esista $\mathbb{E}[x]$ e sia $\alpha \in \mathbb{R}$. Allora

$$\mathbb{P}[x \geq \alpha] \leq \frac{\mathbb{E}[x]}{\alpha} \quad (\text{A.21})$$

Definizione A.13. (Limite in media quadratica)

Sia $\{x_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ una successione di variabili aleatorie la variabile aleatoria x è il limite (in media quadratica) di tale successione, se

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{E}[|x - x_n|^2] = 0 \quad (\text{A.22})$$

Facendo uso della disuguaglianza di *Markov* e della disuguaglianza di *Chebyshev* si ha

$$\mathbb{P}[|x_n - x| \geq \epsilon] \leq \frac{\mathbb{E}[|x - x_n|^2]}{\epsilon^2} \quad (\text{A.23})$$

Dalla (A.23) si osserva facilmente il limite in media quadratica implica la convergenza in probabilità, ossia

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}[|x_n - x| \geq \epsilon] = 0 \quad (\text{A.24})$$

Definizione A.14. (Continuità in media quadratica)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, un processo stocastico. Esso si dice continuo (in media quadratica) all'istante t , se il limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{E}[(x(t) - x(t-h))^2] = 0 \quad (\text{A.25})$$

esiste.

La definizione precedente non è sempre immediata da applicare; a questo proposito riportiamo il seguente corollario.

Corollario A.1.

Il limite (A.25) esiste, se e solo se la correlazione, $r_x(t_1, t_2) \triangleq \mathbb{E}[x(t_1)x(t_2)]$, è continua in t_1 e t_2 per $t_1 = t_2 = t$, ossia se il limite

$$\lim_{h_1, h_2 \rightarrow 0} [r_x(t - h_1, t - h_2) - r_x(t, t)] = 0 \quad (\text{A.26})$$

esiste.

Osservazione A.4.

Notiamo che, in generale, non è la stessa cosa, di quanto riportato precedentemente, porre $h_1 = h_2 = h$ e prendere il limite per $h \rightarrow 0$. Se in particolare $x(t)$ è stazionario allora la correlazione $r_x(t_1, t_2) \stackrel{a}{=} r_x(\tau)$ dipende solo da $\tau \triangleq t_2 - t_1$ e la condizione per la continuità è soddisfatta se e solo se la correlazione è continua in $\tau = 0$, cioè se il limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} [r_x(h) - r_x(0)] = 0 \quad (\text{A.27})$$

esiste.

Definizione A.15. (Differenziabilità in media quadratica)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$, $t \in \mathcal{I}$, un processo stocastico. Esso si dice differenziabile (in media quadratica) all'istante t , se esiste una variabile aleatoria $x'(t)$, tale che il limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{E} \left[\left(\frac{x(t+h) - x(t)}{h} - x'(t) \right)^2 \right] = 0 \quad (\text{A.28})$$

esiste.

Come nel caso della continuità in media quadratica, la definizione di differenziabilità in media quadratica non è di facile utilizzo. A questo proposito proponiamo il corollario

Corollario A.2.

L'equazione (A.28) è soddisfatta se e solo se la funzione di autocorrelazione $r_x(t_1, t_2)$ è differenziabile in $t = t_1 = t_2$, ossia se il limite

$$\lim_{h_1, h_2 \rightarrow 0} \frac{1}{h_1 h_2} [r_x(t - h_1, t - h_2) - r_x(t, t - h_2) - r_x(t - h_1, t) + r_x(t, t)] \quad (\text{A.29})$$

esiste. Se il processo risulta essere stazionario allora la condizione (A.28) è soddisfatta se e solo se il limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^2} [r_x(h) - 2r_x(0) + r_x(-h)] \quad (\text{A.30})$$

esiste.

Osservazione A.5.

L'autocorrelazione della derivata del processo, $x'(t)$, si può calcolare come segue

$$r_{x'}(t_1, t_2) = \frac{\partial^2 r_x(t_1, t_2)}{\partial t_1 \partial t_2} \quad (\text{A.31})$$

Se il processo è stazionario la formula diventa

$$r_{x'}(\tau) = -\frac{d^2 r_x(\tau)}{d\tau^2} \quad (\text{A.32})$$

Presentiamo infine l'estensione del concetto di integrabilità (in media quadratica) nell'ambito dei processi stocastici.

Definizione A.16. (Integrabilità in media quadratica)

Sia $x(t, \omega) \stackrel{a}{=} x(t)$ un processo stocastico. Esso si dice integrabile in media quadratica nell'intervallo $(0, t)$ se e solo se esiste una variabile aleatoria $\int_0^t x(\lambda) d\lambda$ tale che il limite

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \mathbb{E} \left[\left(\epsilon \sum_{i=0}^{\lfloor t/\epsilon \rfloor} x(i\epsilon) - \int_0^t x(\lambda) d\lambda \right)^2 \right] = 0 \quad (\text{A.33})$$

esiste.

Analogamente alle definizioni di continuità e differenziabilità, la definizione di integrabilità non è sempre di facile applicazione. Più utile è il seguente corollario.

Corollario A.3.

Il limite (A.33) esiste se e solo se $r_x(t_1, t_2)$ risulta Riemann integrabile nell'intervallo $(0, t) \times (0, t)$, ovvero se il limite

$$\int_0^t \int_0^t r_x(t_1, t_2) dt_1 dt_2 = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\epsilon^2 \sum_{i,j=0}^{\lfloor t/\epsilon \rfloor} r_x(i\epsilon, j\epsilon) \right] \quad (\text{A.34})$$

esiste.

Se il processo è stazionario, allora il limite (A.33) esiste se e solo se

$$\int_0^t r_x(\tau) d\tau = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left[\epsilon \sum_{i=0}^{\lfloor t/\epsilon \rfloor} r_x(i\epsilon) \right] \quad (\text{A.35})$$

esiste.

Riportiamo ora un'importante osservazione (la cui non valenza porta alle problematiche necessarie alla costruzione dell'integrale stocastico di Itô).

Osservazione A.6.

Per una generica funzione $f(t)$ una condizione necessaria affinché

$$\int_a^b f(t) \eta(t) dt \quad (\text{A.36})$$

sia integrabile in media quadratica è che $\eta(t)$ sia integrabile o se l'integrale fosse definito come un integrale di Lebesgue-Stieltjes allora la misura $\eta(t) dt$ deve avere variazione limitata.

A.2 Processo di Wiener

In questa sezione presentiamo il processo di Wiener, colonna portante delle equazioni differenziali stocastiche presentate nel capitolo 3.

Un processo di *Wiener*, $W(t)$, è un processo a traiettoria continua e dunque descritto da una equazione di Fokker-Planck. In particolare, il coefficiente del termine di *drift* è nullo e quello del termine diffusivo è una costante k (all'interno della quale raccogliamo il termine $1/2$ che moltiplica sempre la parte diffusiva). La *FPE* per il processo di *Wiener* univariato è la seguente

$$\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = k \frac{\partial^2 p(x, t|x_0, t_0)}{\partial^2 x} \quad (\text{A.37})$$

con condizione iniziale $p(x, t|x_0, t_0) = \delta(x - x_0)$.

Si osserva che, tale scrittura rappresenta un'equazione differenziale alle derivate parziali del secondo ordine parabolica a coefficienti costanti. Per risolverla si fa uso delle trasformate di *Fourier* così da ricondurla ad un'equazione differenziale ordinaria (per approfondire le dimostrazioni di Wiener si veda ad esempio [36], [11]). In tal modo si dimostra che la densità di probabilità di un processo di Wiener è Gaussiana della forma

$$p(W, t|W_0, t_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi kt}} \exp\left[-\frac{(W - W_0)^2}{4kt}\right] \quad (\text{A.38})$$

In particolare la media e la varianza risultano

$$\mathbb{E}[W(t)] = W_0 \quad (\text{A.39})$$

$$\text{var}[W(t)] = t - t_0 \quad (\text{A.40})$$

Dai momenti del primo e del secondo ordine si denota quindi che la densità di probabilità rimane centrata nella media (costante) e si allarga (quindi il massimo diminuisce) al passare del tempo.

Se $k = D$, dove D è la nota costante della formulazione del moto Browniano secondo Einstein, il processo di Wiener coincide con il risultato di Einstein². Il processo di Wiener può anche essere agevolmente rappresentato, in termini di traiettorie di stato, con la seguente equazione differenziale stocastica

$$\frac{dW(t)}{dt} = \sqrt{2D} \eta(t) \quad (\text{A.41})$$

dove $\eta(t)$ è la forzante stocastica e rappresenta un processo scorrelato.

Elenchiamo di seguito alcune importanti proprietà.

i) Irregolarità della traiettoria

E' da notare che, anche se la media fosse nulla, la varianza tende a crescere con il tempo e al limite diventa infinita. Questo sta a significare che il processo di Wiener è altamente variabile e anche a parità di condizione iniziale le traiettorie di realizzazioni diverse possono, potenzialmente, discostarsi molto.

ii) Indipendenza statistica di $\Delta W(t)$

Tenendo presente che il processo di Wiener è Markoviano e ricordando il Teorema delle probabilità totali, la probabilità congiunta si può scrivere come segue

$$p(W_n, t_n; W_{n-1}, t_{n-1}; \dots; W_0, t_0) = \prod_{k=0}^{n-1} p(W_{k+1}, t_{k+1} | W_k, t_k) p(W_0, t_0) \quad (\text{A.42})$$

Definiamo gli incrementi del processo come $\Delta W_k \triangleq W(t_k) - W(t_{k-1})$ e gli incrementi di tempo $\Delta t_k \triangleq t_k - t_{k-1}$. Facendo uso della d.d.p (A.38) la densità congiunta diventa

$$p(\Delta W_n; \Delta W_{n-1}; \dots; \Delta W_1; W_0) = \prod_{k=1}^n \left\{ \sqrt{2\pi\Delta t_k} \exp\left(\frac{-\Delta W_k^2}{2\Delta t_k}\right) \right\} p(W_0, t_0) \quad (\text{A.43})$$

²Il processo di Wiener unidimensionale viene anche chiamato moto Browniano.

E' dunque evidente l'indipendenza statistica degli incrementi del processo di *Wiener*.

iii) Funzione di Autocorrelazione

Per dimostrare la funzione di autocorrelazione si può seguire l'indipendenza degli incrementi, presentata al punto precedente, oppure si può optare nell'utilizzare la forma di equazione stocastica (A.41). Procediamo secondo quest'ultima via.

Tenendo conto del fatto che la forzante è scorrelata, ossia $\mathbb{E}[\eta(t_1)\eta(t_2)] = \delta(t_1 - t_2)$ possiamo scrivere

$$\mathbb{E}[W(t_1)W(t_2)] = 2D \int_0^{t_1} \int_0^{t_2} \delta(\lambda_1 - \lambda_2) d\lambda_1 d\lambda_2 = 2D \min\{t_1, t_2\} \quad (\text{A.44})$$

Chiaramente, dalla forma della funzione di autocorrelazione si evince la *non stazionarietà* del processo di *Wiener*.

iv) Continuità e non differenziabilità

E' da precisare che il processo di Wiener, essendo un processo descritto da un'equazione di Fokker-Planck (in particolare dal solo termine diffusivo) risulta essere un processo continuo (secondo la continuità alla Lindeberg (si veda il Teorema 1.2 capitolo 1). Tuttavia, esso non è differenziabile, infatti, tenendo conto che la d.d.p. è Gaussiana e ricordando l'integrale di Gauss, consideriamo il seguente limite

$$\lim_{h \rightarrow 0} \mathbb{P} \left[\left| \frac{W(t+h) - W(t)}{h} \right| > k \right] = \lim_{h \rightarrow 0} \int_{kh}^{\infty} \sqrt{2\pi h} \exp\left(-\frac{w^2}{2h}\right) dw = 1 \quad (\text{A.45})$$

Il calcolo precedente afferma che al tendere a zero di h , a prescindere dal valore di k (che quindi potenzialmente può essere anche molto grande) la derivata può essere molto elevata (con probabilità unitaria, ossia quasi certamente). Possiamo anche dimostrare in modo più formale la non differenziabilità facendo uso della Definizione A.15 e, supponendo, per semplicità, il processo a media nulla e con $k = 1$, così da avere $\mathbb{E}[W(t_1)W(t_2)] = \min(t_1, t_2)$. Applichiamo dunque il Corollario A.2

$$\begin{aligned} & \lim_{h_1, h_2 \rightarrow 0} \frac{1}{h_1 h_2} [\min(t - h_1, t - h_2) - (t - h_2) - (t - h_1) + t] \\ &= \lim_{h_1, h_2 \rightarrow 0} \frac{1}{h_1 h_2} [\min(t - h_1, t - h_2) + h_2 + h_1 - t] \end{aligned} \quad (\text{A.46})$$

E' chiaro che, a prescindere dal risultato del $\min(\cdot, \cdot)$, il limite non esiste finito (infatti il risultato è infinito). Abbiamo quindi dimostrato la non differenziabilità in modo formale (analogamente si può procedere per dimostrare in modo formale la continuità).

Precisiamo infine che l'estensione della trattazione del processo di Wiener al caso multivariato è immediata (per approfondimenti si veda ad esempio [36]).

Appendice B

B.1 Forma differenziale dell'equazione di Chapman - Kolmogorov

In quest'appendice esponiamo la forma differenziale dell'equazione di Chapman-Kolmogorov e specifichiamo che da essa si derivano un modo alternativo, rispetto all'approccio classico seguito in tesi, la Master Equation e la Fokker-Planck Equation.

Premettiamo che l'approccio presentato (in letteratura detto anche approccio di *Kolmogorov*) è un approccio alternativo a quello riportato in tesi per derivare la *Master Equation* e la *Fokker-Planck Equation*. Tale modo di costruire la teoria presenta delle incongruenze con l'approccio sviluppato nei capitoli 1 e 2 in quanto fa vedere la *FPE* come un risultato aggiuntivo alla *ME* e non derivato da essa. In letteratura questa incongruenza non è ben chiarita; viene fatto notare semplicemente che esistono due approcci diversi per costruire la teoria precisando che l'approccio di *Kolmogorov* è puramente astratto e prescinde dalla conoscenza fisica dei fenomeni, mentre l'approccio di *Fokker-Planck* costruisce la teoria facendo delle ipotesi a priori, ben motivate, di natura fisica.

Tornando all'approccio di *Kolmogorov*, in linea con i concetti di processo di Markov a traiettoria continua e discontinua argomentati nel capitolo 1, riportiamo le seguenti posizioni

Definizione B.1.

Diamo, $\forall \epsilon > 0$, le seguenti posizioni

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(x, t + \Delta t | \lambda, t)}{\Delta t} \triangleq W(x | \lambda, t) \quad (\text{B.1})$$

uniformemente in x , λ , e t per $|x - \lambda| \geq \epsilon$.

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-\lambda| < \epsilon} (x_i - \lambda_i) p(x, t + \Delta t | x, t) dx \triangleq A_i(\lambda, t) + O(\epsilon) \quad (\text{B.2})$$

uniformemente in λ, ϵ e t .

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-\lambda| < \epsilon} (x_i - \lambda_i) (x_j - \lambda_j) p(x, t + \Delta t | \lambda, t) dx \triangleq B_{ij}(\lambda, t) + O(\epsilon) \quad (\text{B.3})$$

uniformemente in λ, ϵ e t .

Si puo' dimostrare che coefficienti, della forma (B.2) e (B.3), di ordine maggiore tendono a zero.

In accordo con la definizione di continuit  data nella definizione (1.10), il processo ammette solo traiettorie continue se $W(x|\lambda, t)$ scompare per ogni $x \neq \lambda$. Di conseguenza la funzione $W(x|\lambda, t)$, detta anche probabilit  di transizione di stato, descrive l'andamento discontinuo del processo, mentre l'andamento continuo viene deputato ai restanti coefficienti A_i (termine di *drift*) e B_{ij} (termine di *diffusion*).

Possiamo ora presentare il risultato principale di quest'appendice.

Teorema B.1. (Chapman - Kolmogorov: forma differenziale)

Sia $x(\omega, t)$, $t \in \mathcal{I}$, $\omega \in \Omega$, un processo stocastico di Markov. Nell'ipotesi in cui valgano le posizioni presentate nella definizione (B.1), valgono le seguenti forme differenziali dell'equazione di Chapman - Kolmogorov

- *Equazione differenziale di Chapman - Kolmogorov "in avanti"*

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(x, t | x_0, t_0)}{\partial t} = & - \sum_i \frac{\partial [A_i(x, t) p(x, t | x_0, t_0)]}{\partial x_i} \\ & + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 [B_{ij}(x, t) p(x, t | x_0, t_0)]}{\partial x_i \partial x_j} \\ & + \int \{W(x|\lambda, t) p(\lambda, t | x_0, t_0) - W(\lambda|x, t) p(x, t | x_0, t_0)\} d\lambda \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

- *Equazione differenziale di Chapman - Kolmogorov "all'indietro"*

$$\begin{aligned}
\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = & - \sum_i A_i(x_0, t_0) \frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial x_i} \\
& + \frac{1}{2} \sum_{i,j} B_{ij}(x_0, t_0) \frac{\partial^2 p(x, t|x_0, t_0)}{\partial x_i \partial x_j} \\
& + \int W(\lambda|x_0, t) \{p(x, t|x_0, t_0) - p(x, t|\lambda, t_0)\} d\lambda
\end{aligned} \tag{B.5}$$

Osservazione B.1.

E' da precisare che i casi particolari in cui è effettivamente necessario fare uso della definizione di valore principale di Cauchy, nell'equazione (B.4) e (B.5) sono rari e nel seguito utilizzeremo, salvo esplicita specificazione, l'usuale simbolo di integrale.

Osservazione B.2.

Le equazioni di Chapman - Kolmogorov, in forma differenziale, "in avanti" e "all'indietro" sono tra loro equivalenti.

La forma "in avanti" dà, più direttamente, valori di quantità misurabili nel tempo ed è maggiormente utilizzata nelle applicazioni. La forma "all'indietro" è più utile per risolvere problemi di "first passage time" o "exit problems" nei quali è di interesse valutare la probabilità che una particella lasci una data regione di spazio.

Per quanto concerne l'esistenza della soluzione dell'equazione di Chapman - Kolmogorov differenziale e della condizione iniziale è possibile dimostrare il seguente risultato.

Teorema B.2.

Si consideri la forma differenziale dell'equazione di Chapman - Kolmogorov (B.4) oppure (B.5) e siano specificati $A(x, t)$, $B(x, t)$ e $W(x, \lambda, t)$, tali che $B(x, t)$ sia semidefinito positivo e $W(x, \lambda, t)$ sia positivo o nullo. Allora esiste una soluzione, nell'ipotesi di soddisfare la seguente condizione iniziale

$$p(x, t|x_0, t_0) = \delta(x_0 - x) \tag{B.6}$$

B.2 Chapman - Kolmogorov: casi particolari

Presentiamo i casi particolari della forma differenziale dell'equazione di Chapman - Kolmogorov. Da tali casi, scaturiscono la Master Equation e la Fokker - Planck Equation.

Nell'equazione (B.4) si possono identificare tre diversi contributi: *jump*, *drift*, *diffusion*. Andiamo più nel dettaglio.

B.2.1 Processi di salto (jump): Master Equation

Se nell'equazione (B.4) consideriamo

$$A_i(x, t) = B_{ij}(x, t) = 0 \quad (\text{B.7})$$

otteniamo l'equazione integro - differenziale che prende il nome di *Master Equation (ME)*

$$\frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = \int [W(x|\lambda, t) p(\lambda, t|x_0, t_0) - W(\lambda|x, t) p(x, t|x_0, t_0)] d\lambda \quad (\text{B.8})$$

Le probabilità di transizione di stato $W(x|\lambda, t)$ identificano la distribuzione delle particelle che *non* rimangono nello stato λ , bensì transitano nello stato x . Di conseguenza, una traiettoria $x(t)$ consisterà di una funzione continua a tratti dove i salti (discontinuità) hanno come distribuzione $W(x|\lambda, t)$. Nel caso in cui lo spazio di stato sia discreto (come vedremo nel caso delle reazioni chimiche), la *ME* assume la forma (guadagno - perdita)

$$\frac{\partial p(n, t|n_0, t_0)}{\partial t} = \sum_{n'} \{W(n|n', t) p(n', t|n_0, t_0) - W(n'|n, t) p(n, t|n_0, t_0)\} \quad (\text{B.9})$$

Oppure, come spesso si trova, in forma più compatta

$$\frac{dp_n}{dt} = \sum_{n'} \{W_{nn'} p'_{n'} - W_{n'n} p_n\} \quad (\text{B.10})$$

E' infine da precisare che processi di salto si possono verificare anche nell'accezione in cui la traiettoria di stato abbia un range continuo.

B.2.2 Processi diffusivi (drift e diffusion): Equazione di Fokker - Planck

Se nell'equazione (B.4) si considera

$$W(x|\lambda, t) = 0 \quad (\text{B.11})$$

Otteniamo l'equazione differenziale che prende il nome di *Equazione di Fokker - Planck (FPE)*

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(x, t|x_0, t_0)}{\partial t} = & - \sum_i \frac{\partial [A_i(x, t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x_i} \\ & + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 [B_{ij}(x, t) p(x, t|x_0, t_0)]}{\partial x_i \partial x_j} \end{aligned} \quad (\text{B.12})$$

Il vettore $\mathbf{A}(x, t)$ è noto come vettore di *drift* e quindi la prima sommatoria prende il nome di termine di *drift*. La matrice $\mathbf{B}(x, t)$ è nota come matrice di *diffusion* e di conseguenza la seconda sommatoria prende il nome di termine di *diffusion*. In particolare la matrice di *diffusion* $\mathbf{B}(x, t)$ è semidefinita positiva e simmetrica.

Dalla condizione (1.10) è immediato notare che la continuità alla Lindeberg (Teorema 2 capitolo 1) è soddisfatta se $W(x|\lambda, t) = 0$. Di conseguenza si evince che la *FPE* descrive la parte continua della traiettoria.

Appendice C

C.1 Reti di Petri

In questa appendice si introduce la formalizzazione matematica delle reti di Petri. Tale formalismo è di utile impiego nella modellistica computazionale per sistemi di reazioni chimiche oltre ad essere uno strumento di trasposizione grafica, capace di dare una rappresentazione globale del sistema e delle interdipendenze tra le reazioni che lo costituiscono.

C.1.1 Definizioni introduttive

Prima di presentare il concetto di rete di Petri e la loro applicazione nel contesto di interesse, è opportuno fare alcuni richiami teorici di prerequisite.

Definizione C.1. (Relazione)

Una relazione fra n insiemi D_1, \dots, D_n (detti domini della relazione) è un sottoinsieme del prodotto cartesiano $D_1 \times \dots \times D_n$. In particolare una relazione matematica è dunque un insieme di n -uple ordinate (a_1, a_2, \dots, a_n) con $a_1 \in D_1, a_2 \in D_2, \dots, a_n \in D_n$.

E' da osservare che il contenuto informativo di una n -upla è variante per permutazione dei suoi elementi: data una n -upla generica, una qualsiasi sua permutazione (differente dalla n -upla di partenza) rappresenta un'informazione differente. L'informazione è dunque legata alla posizione assunta dai vari elementi nell' n -upla.

Definizione C.2.

Sia r una relazione. Si definisce attributo, un nome associato a ciascuna occorrenza di dominio nella relazione r .

Per formalizzare i concetti, indichiamo con \mathcal{D} l'insieme dei domini e specifichiamo la corrispondenza fra attributi e domini, nell'ambito di una relazione, per mezzo di una funzione $dom : X \rightarrow \mathcal{D}$, che associa a ciascun attributo $A \in X$ un dominio $dom(A) \in \mathcal{D}$.

Definizione C.3.

Si definisce tupla, una funzione $t : X \supseteq A \rightarrow dom(A) \in \mathcal{D}$. Di conseguenza una relazione su X è un insieme di tuple su X .

In sostanza, una tupla è una n-upla nella quale a ciascun elemento viene associato un nome (identificante il dominio di appartenenza). Di conseguenza il contenuto informativo di una tupla è invariante per permutazione dei suoi elementi.

Definizione C.4.

Un grafo orientato, o digrafo, \mathcal{G} , è una tupla (N, A) , dove $N = \{a_1, \dots, a_n\}$ è un insieme di nodi e $A = \{(a_i, a_j) | a_i, a_j \in N, a_i \rightarrow a_j\}$ è un insieme di archi orientati, dove si usa la notazione $a_i \rightarrow a_j$ se e solo se esiste un arco orientato dal nodo a_i al nodo a_j . In particolare un grafo si dice pesato se vengono associati dei valori numerici (pesi) ad ogni suo arco.

Ad esempio il grafo orientato $\mathcal{G} = (\{a, b, c\}, \{(a, c), (c, b)\})$ ha la trasposizione grafica di figura (1.1).

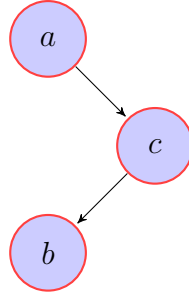


Figura C.1: Un semplice grafo orientato.

Definizione C.5.

Un grafo si dice semplice se non esistono archi della forma (a_i, a_i) e non ci sono archi ripetuti. Un grafo bipartito è un grafo semplice dove i nodi sono partizionati in due distinti sottoinsiemi N_1 e N_2 (tali che $V = V_1 \cup V_2$ e $V_1 \cap V_2 = \emptyset$) cosicchè non ci siano archi che uniscano nodi dello stesso sottoinsieme.

Per avere un esempio, in figura (C.1) la partizione $V_1 = \{a, b\}$, $V_2 = \{c\}$ dà un grafo bipartito; non è così per la partizione $V_1 = \{a\}$, $V_2 = \{b, c\}$ (in quanto mancherebbe l'arco (c, b)).

C.1.2 Reti di Petri e matrice stochiometrica

E' naturale rappresentare le reazioni chimiche in termini di grafi pesati bipartiti dove i nodi vengono partizionati in due insiemi: le specie chimiche e le reazioni chimiche. Un arco da un nodo di specie chimica ad un nodo di reazione chimica sottointende che la specie chimica sia un reagente della reazione; analogamente, un arco da un nodo di reazione chimica ad un nodo di specie chimica sottointende che la specie chimica sia un prodotto della reazione. I pesi associati agli archi rappresentano i coefficienti stochiometrici associati a reagenti e prodotti.

Sussiste una corrispondenza tra la modellizzazione delle reazioni in termini di grafi, come presentato finora, e la teoria delle reti di Petri usate estensivamente in diversi problemi delle scienze computazionali. Un particolare vantaggio delle reti di Petri consiste nel loro utilizzo formale come mezzo di trasposizione grafica e di applicazione computazionale per lo studio di problemi di simulazione stocastica di modelli ad eventi discreti, come lo sono, ad esempio, le reazioni chimiche.

Definizione C.6. (Rete di Petri)

Una rete di Petri è una n -tupla (P, T, PT, TP, S) , dove $P = \{p_1, \dots, p_n\}$, ($n > 0$) è un insieme finito di stati, chiamati posti, $T = \{t_1, \dots, t_m\}$, ($m > 0$) è un insieme finito di transizioni, e $P \cap T = \emptyset$. PT è una matrice di interi di dimensione $m \times n$ contenente i pesi degli archi dai posti alle transizioni (l'elemento (i, j) th di tale matrice è il peso dell'arco che va dal posto j alla transizione i), e TP è una matrice di interi di dimensione $n \times m$ contenente i pesi degli archi dalle transizioni ai posti (l'elemento (i, j) th di questa matrice è il peso dell'arco che va dalla transizione i al posto j).¹ E' da notare che PT e TP sono entrambe tipicamente matrici sparse.² S è un vettore intero di dimensione n rappresentante lo stato corrente della rete (i.e. lo stato corrente del sistema).

In particolare PT e TP rappresentano l'insieme $F \subset (P \times T) \cup (T \times P)$ dei flussi relazionali, chiamati "archi della rete". Tali flussi sono possibili tra posti e transizioni e viceversa. Di conseguenza, una rete di Petri è un grafo bipartito pesato dove P è una partizione e T un'altra. Formalmente si può scrivere: $\forall t \in T \exists p, q \in P$ t.c. $(p, t), (t, q) \in F, p \neq q$.

Nel contesto chimico i *posti* della rete sono le specie chimiche del sistema di reazioni, mentre le *transizioni* della rete sono le reazioni chimiche del sistema considerato. Riportiamo di seguito un esempio di rete di Petri ripresa

¹Gli archi che non esistono hanno peso nullo.

²Una matrice si dice sparsa se è costituita principalmente da zeri.

anche nel capitolo 4. Consideriamo il seguente sistema chimico

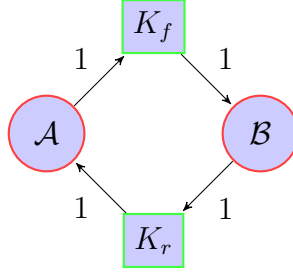


Figura C.2: Esempio di rete di Petri).

Quando una particolare reazione avviene, gli stati associati ad ogni specie chimica si incrementeranno in accordo a quanto espresso nella matrice TP e si decrementeranno in accordo a quanto espresso nella matrice PT . In sostanza, quindi, è la differenza tra TP e PT che è importante calcolare per valutare il cambiamento dello stato associato ad un dato sistema di reazioni chimiche.

Definizione C.7. *Si consideri un sistema, Σ , di reazioni chimiche. Si definisce matrice di reazione*

$$R = TP - PT \in \mathbb{Z}^{m \times n} \quad (\text{C.2})$$

la matrice le cui righe rappresentano l'effetto di transizioni (reazioni) individuali sullo stato della rete. Similmente, si definisce matrice stochiometrica

$$S = R^T \in \mathbb{Z}^{n \times m} \quad (\text{C.3})$$

la matrice le cui colonne rappresentano l'effetto delle transizioni (reazioni) individuali sullo stato della rete.

Bibliografia

- [1] E. Fornasini, G. Marchesini, *Appunti di Teoria dei Sistemi*, Edizioni Libreria Progetto, Padova, 2003.
- [2] G. Cariolaro, G. Pierobon, *Teoria della Probabilità e dei Processi Aleatori, Volume I: Probabilità e Variabili Aleatorie*, Pátron Editore, Bologna, 2006.
- [3] G. Cariolaro, G. Pierobon, *Teoria dei Processi Aleatori*, Edizione Libreria Progetto (Edizione provvisoria), Ottobre 2008.
- [4] G. De Marco, *Analisi Uno; primo corso di analisi matematica, Seconda Edizione*, Decibel, Zanichelli, 2008.
- [5] G. De Marco, *Analisi Due; secondo corso di analisi matematica, Seconda Edizione*, Decibel, Zanichelli, 2009.
- [6] Sheldon M. Ross, *Probabilità e statistica per l'ingegneria e le scienze, Seconda Edizione*, Apogeo, 2008.
- [7] M. Bertsch, R. Dal Passo, *Elementi di Analisi matematica*, Aracne, 2001.
- [8] G. Cesare Barozzi, *Matematica per l'ingegneria dell'informazione*, Zanichelli, 2009.
- [9] D.J. Wilkinson, *Stochastic Modelling for systems Biology*, Chapman and Hall/CRC Mathematical and Computational Biology Series, 2006.
- [10] Y. Pinchover, J. Rubinstein, *An Introduction to Partial Differential Equations*, Cambridge University Press, 2005.
- [11] M. Scott, *Applied Stochastic Processes in science and engineering*, 2012.
- [12] G. Gilardi, *Analisi tre*, McGraw-Hill.

- [13] N.G. Van Kampen, *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, Elsevier, 2007.
- [14] P.W. Atkins, J. de Paula, *Chimica Fisica*, Zanichelli, Quarta edizione, 2004.
- [15] L. Calligaro, A. Mantovani, *Fondamenti di Chimica per Ingegneria*, Edizioni Libreria Progetto Padova, 2003.
- [16] D.L. Nelson, M.M. Cox, *I Principi di Biochimica di Lehninger*, Zanichelli, Quarta edizione, 2006.
- [17] G. Cariolaro, G. Pierobon, G. Calvagno, *Segnali e Sistemi*, McGraw-Hill, 2005.
- [18] W.K. Nicholson, *Algebra Lineare, Dalle applicazioni alla teoria*, McGraw-Hill, 2002.
- [19] S. Rosati, *Fisica Generale*, Casa Editrice Ambrosiana Milano, Seconda edizione, 2005.
- [20] R. Bellazzi, S. Bicciato, S. Cavalcanti, C. Cobelli, G.M. Toffolo, *Gruppo Nazionale di Bioingegneria, 26; Genomica e Proteomica Computazionale*, Patron editore, 2007.
- [21] P. Atzeni, S. Ceri, S. Paraboschi, R. Torlone, *Basi di dati, Modelli e linguaggi di interrogazione*, McGraw-Hill, Terza edizione, 2009.
- [22] M. Khammash, *Dispense*, Center for Control, Dynamical-Systems and Computations, University of California at Santa Barbara.
- [23] G.M. Toffolo, A. Corradin, B. Di Camillo, *Modelli Deterministici e Modelli Stocastici per la Molecular Systems Biology*. Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Padova.
- [24] G.M. Toffolo. *Dispense del corso di Elaborazione dei Segnali Biologici*. Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Padova, 2011.
- [25] T.B. Kepler, T.C. Elston. 2001. *Stochasticity in Transcriptional Regulation: Origins, Consequences, and Mathematical Representations*. Biophysical Journal, Volume 81, 3116-3136.
- [26] T. Jahnke, W. Huisinga. 2000. *Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems analytically*.

- [27] D.T. Gillespie. 1976. *A General Method for Numerically Simulating the Stochastic Time Evolution of Coupled Chemical Reactions*. Journal of Computational Physics 22, 403-434.
- [28] D.T. Gillespie. 1977. *Exact Stochastic Simulation of Coupled Chemical Reactions*. The Journal of Physical Chemistry, Vol. 81, No. 25.
- [29] D.T. Gillespie. 2007. *Stochastic Simulation of Chemical Kinetics*. The Annual Review of Physical Chemistry, 58:35-55.
- [30] A. Corradin, B. Di Camillo, V. Ciminale, G.M. Toffolo, C. Cobelli. *Sensitivity analysis of retrovirus HTLV-1 transactivation*. University of Padova.
- [31] J.H. Van't Hoff. *Osmotic pressure and chemical equilibrium*. Nobel Lecture, December 13, 1901.
- [32] K. Devlin. *I problemi del millennio. I sette enigmi matematici irrisolti del nostro tempo*. Le scienze. La biblioteca delle scienze, 2009.
- [33] G. Benettin. *Appunti per il corso di Fisica Matematica*. Edizioni Libreria Progetto, Padova, 2009.
- [34] G. Benettin. *Introduzione ai Sistemi Dinamici*. Università di Padova, 2011.
- [35] F. Verhulst. *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer, seconda edizione, 1996.
- [36] C. Gardiner. *Handbook of Stochastic Methods*. Springer, seconda edizione, 1985.
- [37] S. Pinzoni. *Note sui processi stocastici*. Insegnamento di Stima e Filtraggio, Università degli studi di Padova, 2010.
- [38] H. Lodish, A. Berk, C.A. Kaiser, M. Krieger, M.P. Scott, A. Bretscher, H. Ploegh, P. Matsudaria. *Biologia molecolare della cellula*, Zanichelli, Terza Edizione, 2009.
- [39] Y. Lan, T. C. Elston, G. A. Papoian. 2008. *Elimination of fast variables in chemical Langevin equations*. The Journal of Chemical Physics, 129, 214115.
- [40] *Extreme Genetic Engineering; An Introduction to Synthetic Biology*. etc group, 2007.

- [41] A.V. Oppenheim, R.W. Scahfer, *Elaborazione numerica dei segnali*, Franco Angeli, 2006.
- [42] G. Picci, *Dispense di Metodi statistici per l'identificazione di sistemi lineari*, Novembre 2008.
- [43] G. Picci, *Filtraggio Statistico (Wiener, Levinson, Kalman) e applicazioni*, Edizioni Libreria Progetto, Padova, 2007.
- [44] P. L. Luisi. *The Emergence of Life; From Chemical Origins to Synthetic Biology*. Cambridge University Press, 2006.
- [45] P. Langevin. 1908. *A. C. Acad. Sci. (Paris)*. 146:530.
- [46] D. S. Lemons, A. Gythiel. 1997. *English translation and commentary*. Am. J. Phys. 65: 1079-1081.
- [47] G. E. Uhlenbeck, L. S. Ornstein. 1930. Phys. Rev. 36:823.
- [48] Appunti del corso di Stima e Filtraggio Stocastico. Università di Padova, 2011.
- [49] D. B. Hernández. *Sistemi Dinamici Stocastici*. Pitagora Editrice Bologna, 1989.
- [50] N. G. van Kampen. *Fluctuations in Nonlinear Systems*. Re-printed from: Chapter of Fluctuation Phenomena in Solids. Edited by R. E. Burgess. Academic Press, 1965. pp. 139 - 177.
- [51] D. Barbieri. Tesi di laurea: *Decadimento di sistemi non lineari perturbati stocasticamente*.
- [52] J. Hizanidis. *The Master Equation*. November, 2002, Università Tecnica di Berlino.
- [53] A. Meldolesi. *Biologia sintetica. Ecco cos'è*. 22 Maggio 2010.
- [54] L. Alberghina. *Systems Biology*. Enciclopedia Treccani, 2010.
- [55] D. L. Cook, A. N. Gerber, S. J. Tapscott. *Modeling stochastic gene expression: Implications for haploinsufficiency*. 1998, National Academic of Sciences, Vol. 95, pp. 15641-15646.
- [56] E. L. Haseltine, J. B. Rawlings. *Approximate simulation of coupled fast and slow reactions for stochastic chemical kinetics*. 2002, Journal of Chemical Physics, Vol. 117, Number 15.

- [57] A. Raj, A. van Oudenaarden. *Nature, Nurture, or Chance: Stochastic Gene Expression and Its Consequences*. 2008, Cell 135.
- [58] L. Qian, H. Wang, E. R. Dougherty. *Inference of Noisy Nonlinear Differential Equation Models for Gene Regulatory Networks Using Genetic Programming and Kalman Filtering*. 2008, IEEE, Vol. 56, NO. 7.
- [59] M. Scott, B. Ingalls, M. Kaern. *Estimations of intrinsic noise in models of nonlinear genetic networks*. 2006, Chaos 16, 026107.
- [60] I. Golding, J. Paulsson, S. M. Zawilski, E. C. Cox. *Real-Time Kinetics of Gene Activity in Individual Bacteria*. 2005, Cell 123, 1025-1036.
- [61] A. Eldar, M. B. Elowitz. *Functional roles for noise in genetic circuits*. 2010, Nature, Vol. 467, 167-173.
- [62] D. W. Austin, M. S. Allen, J. M. McCollum, R. D. Dar, J. R. Wilgus, G. S. Sayler, N. F. Samatova, C. D. Cox, M. L. Simpson. *Gene network shaping of inherent noise spectra*. 2006, Nature, Vol. 439, 608-611.
- [63] A. Singh. *Negative Feedback Through mRNA Provides the Best Control of Gene-Expression Noise*. 2011, IEEE, Vol. 10, NO. 3, 194-200.
- [64] M. Scott, T. Hwa, B. Ingalls. *Deterministic characterization of stochastic genetic circuits*. 2007, National Academy of Sciences, USA 104:7402.
- [65] B. Munsky, B. Trinh, M. Khammash. *Listening to the noise: random fluctuations reveal gene network parameters*. 2009, Molecular Systems Biology, 5:318.